

Lane Medical Library



KREATINURI

AF

AXEL THOMSEN

I KOMMISSION: POUL HERTZ' BOGHANDEL
NØRREGADE 35 - KØBENHAVN K
KØBENHAVN 1938

Forsvaret finder Sted Torsdag den 2. Juni 1938,
Klokken 14, i de medicinske Afdelingers Auditorium
paa Rigshospitalet.

KREATINURI

KREATINURI

AF

AXEL THOMSEN

I KOMMISSION: POUL HERTZ' BOGHANDEL
NØRREGADE 35 - KØBENHAVN K
KØBENHAVN 1938

Denne Afhandling er af det lægevidenskabelige Fakultet antaget til offentlig at forsvares for den medicinske Doktorgrad.

København, den 2. Marts 1938.

Haxthausen.
h. a. dec.

FORORD

De Undersøgelser, der danner Grundlaget i denne Afhandling, er foretaget paa Universitetets medicinsk-fysiologiske Institut i 1935—36, medens jeg var ansat dér som videnskabelig Assistent. Jeg beder Instituttets Chef, Professor, Dr. med. Einar Lundsgaard, modtage min Tak for de liberale Forhold, som blev budt mig til mine Forsøg.

En stor Del af Materialet er indsamlet paa Rigshospitalets Fødeafdeling A og en mindre Del paa Rigshospitalets Børneafdeling. Jeg er Afdelingernes Chefer, Professor, Dr. med. Erik Rydberg og Professor, Dr. med. C. E. Bloch, megen Tak skyldig for deres Tilladelse til disse Undersøgelser.

Desuden beder jeg Professor, Dr. med. V. Bie modtage min Tak for at have stillet Blegdamshospitalets Photometer til min Disposition i over halvandet Aar. Uden denne Velvilje var mine Undersøgelser ikke blevet afsluttede.

Ved Afslutningen af dette Arbejde føler jeg yderligere Trang til at takke en Række Mennesker, der har støttet mig med Raad og Daad ved Undersøgelserne i de forløbne to Aar og under Udarbejdelsen af Afhandlingen.

Professor, Dr. med. Valdemar Henriques nylige Død forhindrer mig desværre i at takke det Menneske, der fremfor alle har været mig til Støtte under Arbejdet. Det er med dyb Taknemmelighed jeg mindes de mange Samtaler med Professor Henriques, hans aldrig trættede Iver efter at indlede en Diskussion, hans taalmodige Lytten til Fremsættelsen af et Synspunkt, hans Evne til at gribe det essentielle i en Sag, hans frugtbare Fantasi og fremfor alt den Opmuntring til videre Arbejde, der altid var Resultatet af en Samtale, selv om man forinden kunde være nok saa grebet af Mismod.

Instituttets videnskabelige Assistenten samt Frøken Johanne Haghfelt og Frøken Gerda Seligmann takker jeg for megen værdifuld Hjælp under det daglige Arbejde og for befrugtende Samtaler.

Ikke mindst skylder jeg Tak til de mange Sygeplejersker, der, særlig paa Rigshospitalets Fødeafdeling A, har ofret Tid, Kræfter og en utrættelig Taalmodighed paa det lunefulde Arbejde at opsamle Uriner fra Spædbørnene. Jeg mindes ogsaa med Taknemmelighed Mødrene til disse Børn for deres Billigelse til at lade Børnene optræde som »Forsøgskaniner«.

De ekstraordinære Forhold, hvorunder jeg har maattet udarbejde Hovedparten af Afhandlingen, har gjort mig afhængig af en lang Række af mine Venner, hvis Taalmodighed og Tjenstvillighed i den Anledning er blevet stillet paa flere haarde Prøver. Jeg beder dem alle modtage min hjærteligste Tak.

Jeg har modtaget økonomisk Støtte til Arbejdets Udførelse fra P. Carl Petersens Fond.

INDHOLDSFORTEGNELSE

	Side
Indledning	1
Kapitel I. Teknik	3
1. Bestemmelse af Kreatinin og Kreatin i Urin	3
2. Fejlkilder	10
3. Egen Teknik til Bestemmelse af Kreatinin og Kreatin i Urin..	12
4. Egen Teknik til Bestemmelse af Kreatinin og Kreatin i Serum	19
Kapitel II. Blodets normale Indhold af Kreatinin og Kreatin	28
1. Kreatinin i Blodet	29
2. Kreatin i Blodet	37
Kapitel III. Bestemmelse af Kreatinets Tærskel	42
Kapitel IV. Historisk Redegørelse for de forskellige Teorier om Kreatinets og Kreatininets Fysiologi	57
1. Folin's Kreatinin Teori og Kreatinin Koefficienten	57
2. Protein Teorien	60
3. Myers & Fine's Kreatinin Teori	73
4. Leverteorien	82
5. Kreatin Dannelsens Afhængighed af Kulhydrater og Acidose	88
6. Shaffer's Teori	96
Kapitel V. Kreatinuri ved Inanition	98
Kapitel VI. Kreatinuri hos Børn og Dyrreunger	111
1. Kreatinuri hos Børn	111
2. Mælkens Indhold af Kreatin	112
3. Kreatinuri hos nyfødte Børn	115
4. Kreatinuri hos Marsvine Unger	131
Kapitel VII. Kreatinuri hos Gravide	141
Kapitel VIII. Kreatinuri under Puerperiet	169
Kapitel IX. Konklusion og Résumé	171
Litteratur Fortegnelse	174



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INDLEDNING

Den moderne Udforskning af Kreatinets og Kreatininets Fysiologi begynder i 1904, da *Folin* (50) offentliggør sin kolorimetriske Metode til Bestemmelse af de to Stoffer. Metodens praktiske Fordele ses af de talrige Undersøgelser, der offentliggøres i de følgende Aar, og dens Værdi ses lige saa klart i de Resultater, som disse Undersøgelser bringer for Dagen.

Folin fører selv an i denne Udvikling, og det lykkes ham straks at korrigere den ældre Opfattelse, der først og fremmest var baseret paa *Neubauer's* unojagtige Zinkklorid-Metode, og vise, at Kreatin og Kreatinin ikke er to sideordnede Produkter i en og samme Stofskifte-Proces, men at der bestaar en saa afgørende Forskel paa dem, i fysiologisk Henseende, at det maa sluttes, at de tværtimod intet som helst har med hinanden at gøre, men er Udtryk for hver sin selvstændige Proces i Organismen.

I flere Aar er denne Anskuelse herskende, selv om den stadig angribes, men derefter udvikles en Opfattelse af Kreatininets Fysiologi (*Myers & Fine's* Teori), der paany knytter en intim Relation mellem Kreatin og Kreatinin, omend paa en helt anden Maade, end man tænkte sig før 1904, og denne Opfattelse maa stadig siges i Princippet at have Sandsynligheden for sig, selv om dens Detaljer endnu ikke lader sig umiddelbart forene med de moderne Anskuelser om Kreatinets Fysiologi.

Dette er blot Hovedtrækkene af Udviklingen — der især er foregaaet i Amerika — thi man kan ikke hævde, at nogen af de fremførte Anskuelser er trængt mere afgørende igennem, end at man stadig træffer paa Reminiscenser af den gamle før-*Folin'ske* Opfattelse, særlig hos tyske og franske Forfattere.

Medens det ret hurtigt lykkes at naa til forholdsvis sikre Anskuelser om Kreatinin Udskillelsen i Urinen, saa kan det samme ikke siges om Kreatin Udskillelsen i Urinen. Straks er Forholdene nogenlunde klare, idet Udskillelsen af Kreatin ikke synes at være nogen normal Funktion, med mindre der optages forholdsvis store Mængder Kreatin med Føden, men Opdagelsen af

de mystiske »fysiologiske Kreatinurier« hos Børn, Gravide og i Puerperiet er umulige at faa passet ind umiddelbart i det dannede Billede, og trods den betydelige Interesse, Spørgsmaalet straks vækker, er de experimentelle Undersøgelser derover relativt faa og ubetydelige, men de spekulative Teorier desto talrigere.

I 1927 indledes den moderne Epoke i Kreatinets Fysiologi med *Fiske & Subbarow's* Opdagelse (49) af Kreatin Fosforsyren. Fosfagenet, der har haft en saa frugtbar Udvikling og straks stiller det før saa gaadefulde Kreatin paa en bestemt Plads i Musklernes Fysiologi. Men netop herigennem bliver de fysiologiske Kreatinurier endnu mere uforstaaelige, idet disse moderne Undersøgelser daarligt kan forliges med de ældre Teorier.

Det er disse Modsætninger, der har fristet mig til i det foreliggende Arbejde at undersøge, om ikke det skulde være muligt med een enkelt og simpel Teori, der forener ældre og nyere Observationer, at naa til en Forstaaelse af disse fysiologiske Kreatinurier, eller om det skulde være nødvendigt at opstille mere udviklede Teorier til Forklaring af Fænomenet.

I det følgende skal derfor, efter en kort Undersøgelse af Lovene for Udskillelsen af exogent Kreatin i Urinen, gennemgaas de vigtigste af de Teorier, der siden 1904 har behersket Forestillingerne, og de Undersøgelser, hvorpaa de er byggede, idet jeg saa vidt muligt skal tage Stilling til disse Undersøgelsers Bæreevne, og derigennem bedømme Teoriernes Soliditet. Efter denne Undersøgelse skal da den mest sandsynlige Teori proves overfor mine egne experimentelle Undersøgelser.

Da det i Lobet af mine Undersøgelser har været nødvendigt at foretage Ændringer i den *Folin'ske* Teknik, dels for at gøre den simplere og hurtigere, dels for at gøre den mere paalidelig, skal disse Undersøgelser først meddeles og efterfølges af en Undersøgelse af Blodets Indhold af Kreatin og Kreatinin, som er nødvendig for Bedømmelsen af det efterfølgende Kapitel om Kreatinets Tærskel.

KAPITEL I

TEKNIK

1. Bestemmelse af Kreatin og Kreatinin i Urin.

Folin's Teknik er baseret paa *Jaffé's* Reaktion: Rødfarvning af en Opløsning af Kreatinin ved Tilsætning af Pikrinsyre og Alkali.

I *Folin's* første Arbejde 1904 (50) beskrives Teknikken saaledes: 10 cc Urin afmaales i en 500 cc Maalekolbe, og der tilsættes 15 cc mættet Pikrinsyreopløsning (1,2 %) og 5 cc 10 % Natriumhydroxydopløsning. Blandingen omrystes og henstaar i 5 Minutter, hvorefter Kolben fyldes op til Mærket med destilleret Vand, og Indholdet blandes godt. Denne Væske sammenlignes nu i Kolorimeter (Duboscq) med en $\frac{1}{2}$ n Kaliumdikromatopløsning, idet 8,0 mm af denne har samme Farve som 8,1 mm af en Opløsning paa 10 mgr Kreatinin behandlet paa ovennævnte Maade. Giver den undersøgte Urin nu en Aflæsning paa a mm, indeholder Urinen $\frac{8.1}{a} \cdot 10$ mgr Kreatinin per 10 cc Urin. Da den fremkomne Farve er ubeständig, saa den allerede efter 30 Minutter viser tydelig Afblegning, maa Aflæsningen i Kolorimetret ske 10—15 Minutter efter Reaktionens Udførelse. *Folin* forsøger at gøre Farven mere bestandig ved at variere Reaktionsbetingelserne, først og fremmest Pikrinsyre- og Alkalimængden, men uden Resultat.

Totalkreatinin bestemmes paa samme Maade, efter at Urinen i Forvejen er ophedet i tre Timer paa kogende Vandbad med 5 cc n Saltsyre. Forskellen mellem Total Kreatinin og Præformet Kreatinin multipliceret med 1,16 giver Mængden af Kreatin.

Folin's Metode bliver staaende i det væsentlige uændret gennem en Række Aar, selv om »*Folin's* Metode« utvivlsomt hos en Del Forfattere blot skal betyde »*Folin's* Princip«, medens de tekniske Detaljer paa flere Punkter er blevet ændrede.

Da *Folin* i 1914 (55) udarbejdede sin »Mikrometode«, afskaffede han Kaliumdikromat-Opløsningen som Standard til Fordel

for en Kreatinin Standard, væsentlig fordi den første er utilfredsstillende ved lavere Kreatinin Koncentrationer end de 7—15 mgr per 5—15 cc Urin, som hans første Metode forudsatte. Med en Kreatinin Opløsning kan man derimod lave saa mange Standarder, man ønsker sig, og derved udvide Metodens Muligheder betydeligt. Og det saa meget lettere, som en Standardopløsning, fremstillet efter den nye Metode, er holdbar i mindst et Døgn.

I den nye Metode anvender *Folin* 1 cc Urin (med et Indhold af 0,5—1,5 mgr Kreatinin) + 20 cc mættet Pikrinsyre + 1,5 cc 10 % Natriumhydroxyd i en 100 cc Maalekolbe, som fyldes op til Mærket efter 10 Minutter, hvorefter Aflæsningen sker. Pikrinsyremængden stiger altsaa med 667 % i Forhold til den gamle Metode, nemlig fra 0,036 % til 0,24 %, medens Alkalioverskuddet synker fra 0,02344 til 0,01995 n. At Farven er stabil under disse Omstændigheder er i Overensstemmelse med mine Undersøgelser, men at Farven er maximal efter 10—15 Minutter, synes ikke bevist. Før Fortyndingen er Basenormaliteten i en saadan Opløsning 0,089 n, hvorfor man skulde vente Maximum efter 30—40 Minutter, ligesom i mit Forsøg, hvor jeg har bestemt Farvekurven i en Opløsning med 0,09 Basenormalitet (Fig. 3 og 4 Side 7).

I de senere Aar, hvor Stufenphotometret vinder Terrain, mister Standardproblemet noget af sin Betydning i den daglige Virksomhed, selv om det stadig vil være nødvendigt at fremstille Standarder til Fastlæggelse af Standardkurver.

Inden jeg beskriver min Teknik, skal jeg anføre de Undersøgelser, der danner Grundlaget for denne.

Farvens Holdbarhed.

Norby (152), hvis Teknik var Udgangspunkt for min, har bestemt Farvekurven, indtil den naaer Maximum, og ved stadig at aflæse Proverne paa dette Tidspunkt sikrer han sig nøjagtige Resultater. Dette er naturligvis en sikker Fremgangsmaade, men meget tidsrovende, hvor man har mange Prover. Det er derfor nødvendigt at kende Kurvens videre Forløb. Hertil er benyttet følgende to Standardopløsninger:

Standard til Bestemmelse af Præformeret Kreatinin:

- 1 cc Kreatinin Standard (indeholdende 0,05 mgr Kreatinin)
- 5 cc 0,5 % Pikrinsyre
- 2 cc 0,5 n NaOH.

Standard til Bestemmelse af Total Kreatinin:

1 cc Kreatinin Standard (indeholdende 0,05 mgr Kreatinin)

1 cc n HCl

5 cc 0,5 % Pikrinsyre

2 cc 1,0 n NaOH.

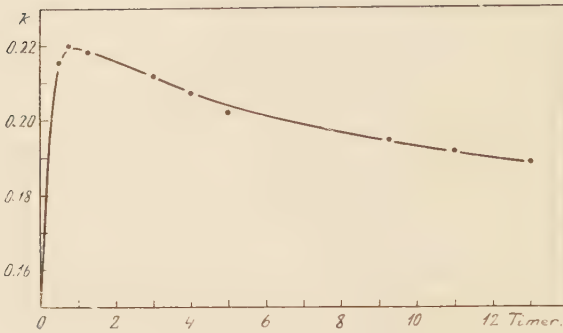
Kolorimetrien er foretaget i Stufenphotometer med 10 mm Cuvetter og Filter S53. Den Mængde Lys, der passerer Opløsningen, kaldes D og maales i Procent af den Mængde, der passerer o-Cuvetten.

Extinctionskoefficienten (k) er da $= 2 \div \log D$.

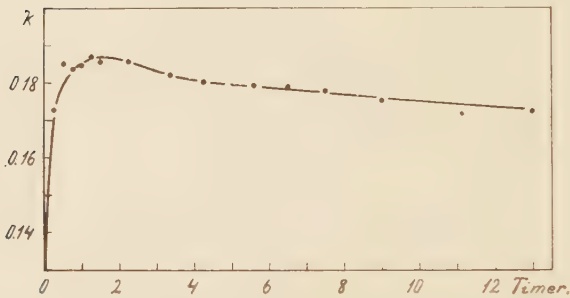
Tabel 1.

Aflæsning efter Timer	Standard til Præformeret Kreatinin		Standard til Total Kreatinin	
	k	% af Max.	k	% af Max.
$\frac{1}{4}$	—	—	0,1727	92,8
$\frac{1}{2}$	0,2155	98	0,1852	99,7
$\frac{3}{4}$	0,220	100	0,1838	98,8
1	0,2185	99,5	0,1845	99,2
1 $\frac{1}{4}$	0,218	99	0,1867	100,4
1 $\frac{1}{2}$	—	—	0,1855	99,8
2	0,216	98	—	—
2 $\frac{1}{4}$	—	—	0,1855	99,8
3	0,2115	96	0,1817	97,5
4	0,2072	94,5	—	—
5	0,2018	92,5	—	—
5 $\frac{1}{2}$	—	—	0,179	96,3
6 $\frac{1}{2}$	—	—	0,1787	96
7 $\frac{1}{2}$	—	—	0,1775	95,5
9	0,1945	88,5	0,1748	94
11	0,1915	87	—	—
13	0,1885	85,5	0,1725	92,7

Det ses tydeligt, at de to Kurver (Fig. 1 og 2, Side 6) ikke løber parallelt, idet Præformeret Kreatinin har et stærkere Fald end Total Kreatinin, hvilket betyder, at hvis man bevæger sig ud over det optimale Tidsrum fra 1 til 2 Timer efter Væskernes Blanding, vil man begaa en større og større Fejl, jo senere Aflæsningen sker. Og denne Fejl vil gaa ud paa, at man faar for store Værdier for Total Kreatinin i Forhold til Præformeret Kreatinin, altsaa faar bestemt en Kreatinuri, hvor en saadan ikke foreligger. Det er en Utryghed at have et saa snævert Omraade.



Figur 1. Standardkurve til Bestemmelse af Præformeret Kreatinin. Farven blegner hurtigt af.



Figur 2. Standardkurve til Bestemmelse af Total Kreatinin. Farven er mere stabil.

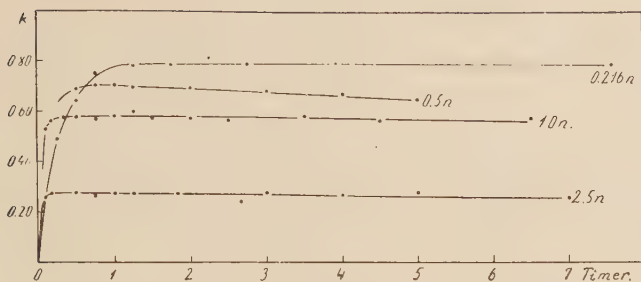
Dertil kommer, at det ikke kan udelukkes, at forskellige Stoffer i Urinen kan accentuere dette Fald.

Alkalimængdens Betydning.

For at undersøge dette Spørgsmaal har jeg fremstillet en Række Standardopløsninger med samme Mængde Kreatinin og Pikrinsyre og samme Volumen, men med forskellige Alkalimængder. Tidskurver er tegnede for hver enkelt Standard. Bestemmelserne er foretagne i Fotometer med 20 mm Cuvetter og Filter S53.

Af Kurverne ses (Fig. 3, Side 7), at jo mindre Alkali man bruger, jo stærkere Farve faar man, og jo senere indtræder dens Maximum. Det ser ogsaa ud, som om Farvens Stabilitet oges med aftagende Alkalimængde.

At Alkalimængden er af saa stor Betydning, er i Modstrid med baade *Folin's* og *Mellanby's* (136) Angivelser. I *Folin's* Arbejde



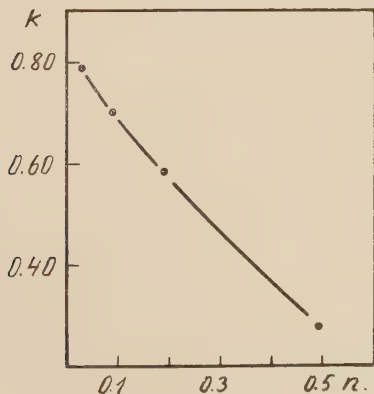
Figur 3. Viser stigende Farveintensitet ved Formindskelse af Alkalimængden.

fra 1914 (55) synes der dog at være opstaaet Tvivl om den ringe Betydning, i hvert Fald kræver han her en mere nøjagtig Afmaaling end i 1904.

Hvis man beregner Basenormaliteten for hver enkelt Standard og afsætter den ud ad en Abscisseakse, medens Farvemaximum afsættes paa Ordinaten, faas en Kurve som i Fig. 4, Tabel 2, Side 7.

Tabel 2.

Standard No.	Normalitet af NaOH	Farvens Maximum	Opløsningens Alkali-normalitet
	n	k	n
1	2,5 (10 0/0)	0,28	0,49
2	1,0	0,58	0,19
3	0,5	0,70	0,09
4	0,216	0,79	0,031



Figur 4. Som Figur 3. Viser omvendt Proportionalitet mellem Alkalioverskud og Farvemaximum.

Der findes saaledes en omvendt Proportionalitet mellem Alkalioverskud og Farvemaximum.

Pikrinsyrens Betydning.

Der fremstilles 3 Standardopløsninger med samme Indhold af Kreatinin, samme Volumen og samme Alkalioverskud, men med varierende Pikrinsyremængde.

Tabel 3.

Standard- No.	Pikrinsyre	° Extinctionskoefficient efter		
		1½ T.	2¾ T.	4 Døgn
	‰	k	k	k
1	0,1	0,418	0,425	0,15
2	0,35	0,4565	0,45	0,393
3	0,84	0,469	0,463	0,395

Pikrinsyrens Koncentration synes saaledes at være af mindre Betydning, selv om det ses at være en Fordel at anvende høje Koncentrationer, idet Farven da bliver baade stærkere og mere stabil. Til Sammenligning skal erindres om, at *Folin's* Teknik 1904 har 0,036 ‰, medens Metoden fra 1914 har 0,24 ‰. Min egen Metode har 0,25 ‰.

Saltkoncentrationen.

Ved Omdannelsen af Kreatin til Kreatinin bruges Syre, som bagefter skal neutraliseres, hvorved man altsaa faar en større Saltkoncentration ved Bestemmelse af Total Kreatinin end ved Bestemmelse af Præformeret Kreatinin. For at afgøre, hvilken Rolle Saltkoncentrationen spiller, er følgende Forsøg udført: Der fremstilles 2 Standardopløsninger, hvoraf den ene er 0- den anden 1-molær med Hensyn til NaCl.

Tabel 4.

No.	Na Cl-Konc.	Aflæsning efter	
		2 T.	4½ T.
	mol.	k	k
1	0	0,398	0,3965
2	1	0,347	0,347

Der ses saaledes en tydelig Forskel. Sandsynligvis skyldes Forskellen paa de to Kurver i Fig. 1 og 2 en Del dette Forhold.

Omdannelsen af Kreatin til Kreatinin.

I sin gamle Metode omdanner *Folin* Kreatin til Kreatinin ved Opvarmning i 3 Timer paa kogende Vandbad af de 10 cc Urin + 5 cc n Saltsyre, hvorefter Pikrinsyre og Alkali tilsættes. Da det ikke nævnes, at Syren bagefter neutraliseres, maa man gaa ud fra, at det ikke sker, hvilket ogsaa passer med *Folin's* Opfattelse, at Alkalimængden var uden Betydning. Som det er vist, er dette ikke Tilfældet, hvorfor der altsaa her begaas en Fejl. Fejlen betyder, at Basenormaliteten ikke bliver 0,02344, men 0,01344, hvorved man altsaa faar forøget Farvemaximum. Stigningen bliver dog kun (som det fremgaar af det S. 7 nævnte Forsøg, Fig. 4) fra $k = 0,80$ til $k = 0,815$, altsaa 2 %, hvilket selvfølgelig ikke er meget, men tilstrækkeligt til at forklare, hvorfor saa mange Forfattere med denne Teknik faar »ringe Kreatin Udskillelse« i Tilfælde, hvor man med vore Dages Viden ikke skulde vente det. 1906 (54) forøges Saltsyremængden fra 5 til 10 cc, medens Alkalimængden sættes op fra 5 til 9 cc 10 Procents (2,5 n), hvilket giver samme Alkali-overskud ved Bestemmelse af Total Kreatinin som ved Bestemmelse af Præformeret Kreatinin. I 1914 gaar *Folin* (55) bort fra at bruge anden Syre end Pikrinsyre, der som nævnt ogsaa tilsættes i ret store Mængder. Herved bortfalder naturligvis denne Fejl. Til Gengæld er Pikrinsyre ikke noget ideelt Middel, da det ved Autoklaveringen er tilbøjelig til at danne uberegnelige farvede eller farvelige Stoffer i Urinen, saaledes som det senere skal omtales. Jeg bruger derfor Mineralsyre til Omdannelsen. Da Saltsyre er flygtig, har jeg valgt Svovlsyre, som man efter Autoklaveringen kan neutralisere med et kendt Volumen Natriumhydroxyd.

Endelig skal nævnes, at Myers i 1907 (9) indførte kortvarig Autoklavering (117° i 30 Min.)¹⁾ fremfor de tre Timers Kogning paa Vandbad, hvilket var en Tidsbesparelse. I de senere Aar har der hævet sig Røster mod Anvendelsen af Autoklavering, *Hahn & Meyer* (82), *Bohn & Hahn* (14), da der skulde være Tendens til Dannelse af kromogene Stoffer andre end Kreatinin. I Stedet anbefales det at bruge en Opvarmning i Thermostat i 24 Timer ved 60°. Dette er med Urette. Jeg har flere Gange kontrolleret Forholdet ved at behandle en Serie Urin paa begge Maader og i begge

¹⁾ Det kaldes fejlagtig »*Benedict's Methode*«, selvom *Benedict* har protesteret mod at faa tildelt Æren.

Tilfælde faaet det samme Resultat. Derfor anvender jeg stadig Autoklave.

2. Fejlkilder.

Som Stoffer, der giver *Jaffé's* Reaktion, nævner *Jaffé* selv 1886 (106), Acetone, et Stof, der ifølge *Folin* giver en saa hastig Farveudvikling og derpaa følgende Afblegning, at det bliver uden Betydning for den kolorimetriske Bestemmelse. *Van Hoogenhuijze & Verploegh*, 1908 (98), er enige med *Folin* heri; ligesaa *Rose*, 1912 (170).

Som andre forstyrrende Substanser nævner *Folin* Aceteddikesyre, Aceteddikeæther og Svovlbrinte »also alles pathologische und dazu aus Harnen leicht zu entfernende Substanzen«.

Listen foroges af *van Hoogenhuijze & Verploegh* (98) med Ferrosulfat. Om Glukose og Urinsyre skriver de: »Wir haben uns davon vorüberzeugt, dass Glykose und Harnsäure, — — — diese Reaktion bei Zimmertemperatur nicht, oder erst nach stundenlangem Stehen geben«.

W. C. Rose (170) angiver i 1912, at Sukker i Urin (fra Diabetikere) ved Ophedning i Autoklave med Saltsyre giver farvede Produkter (Karamel), der ovenikøbet reagerer med Pikrinsyre og Alkali, hvorved man altsaa faar diagnosticeret Kreatin i Urinen, hvor det faktisk ikke findes. Han angiver, at denne Ulempe kan undgaas ved at bruge Fosforsyre i Stedet for Saltsyre. Kun *Thompson, Wallace & Clotworthy*, 1913 (210), følger Anvisningen, men med utilfredsstillende Resultat, og i 1914 forkaster *Folin* Brugen af Fosforsyre.

Disse Fejlkilder kommer naturligvis til at spille en stor Rolle hos Diabetikere og under Inanition, fordi man her kan komme ud for flere paa en Gang. Da man nu af en Urinopløsning kan udfælde Kreatininet næsten kvantitativt som Natrium-Kreatinin-Pikrat, har *Lucien Morris*, 1915 (141), benyttet dette Forhold til at vise, at der virkelig udskilles Kreatin i Urinen hos disse Individer, samt hos Born, Barselkvinder og Inanitionsspatienter, selv om der ogsaa skulde være nogle af de andre Stoffer tilstede samtidig.

I de senere Aar er der beskrevet andre Fejlkilder, saaledes Glycinanhydrid, dl-Alanylglycinanhydrid, dl-Leucylglycinanhydrid og Glycyl-l-tyrosinanhydrid af *Sasaki* (174) i 1921 og Homogentisinsyrelakton og Dioxyphenylalanin af *W. Linneweh* (127) i 1927.

Medens disse Stoffer næppe, eller kun sjældent, forekommer i Urin, finder *Linneweh & Linneweh*, 1934 (129), i Urin fra Patienter med Diabetes og progressiv Muskeldystrofi Stoffer, som giver *Jaffé's* Reaktion og som, i Modsætning til Kreatinin, kan extraheres med Æther. Men dels er det ikke hos alle disse Patienter, at »Pseudokreatin« forekommer, og dels forekommer det i saa ringe Mængder (omkring 10 % af, hvad man faar bestemt som Total Kreatinin), at det ikke rokkes ved den Kendsgerning, at begge disse Grupper af Patienter har Kreatin i Urinen. Efter *Linneweh & Linneweh* drejer det sig for en Del om parrede Forbindelser saasom Dioxybenzoler parrede med Glukuronsyre og Svovlsyre. Ogsaa Pyrokatekin, Hydrokinon, Resorcin og deres Derivater skal, ifølge disse Forfattere, efter Autoklaving med Syre give tydelig *Jaffé's* Reaktion, saa de kan komme til at skuffe som Kreatin. Om de fleste af de af *Sasaki* og *Linneweh* beskrevne Stoffer gælder dog, at de først giver Reaktionen ved Opvarmning. De er saaledes uden praktisk Betydning. *Linneweh & Linneweh's* Angivelse om de ætherextraherbare »Pseudokreatinstoffer« er blevet kritiseret af *Stellzer* (198), der ikke kan ekstrahere »Pseudokreatin« med Æther i Urinen fra tre Diabetikere og en normal Person. *Linneweh & Linneweh* svarer, at man naturligtvis ikke kan vente at finde »Pseudokreatin« blandt 4 Individuer, naar det kun findes blandt 10 % af et stort Antal.

Ifølge *Mohler & Almasy* (140) er ogsaa Glykokol i Stand til at give *Jaffé's* Reaktion. Efter mine Undersøgelser skal der dog anvendes saa rigelige Alkalimængder for overhovedet at faa en Farve, selv hvor der er rigelige Glykokolmængder tilstede, at dette Stof er uden praktisk Betydning ved Bestemmelse af Præformeret Kreatinin saavel som af Total Kreatinin.

Af andre Forfattere har kun *Bohn, Friedsam & Hahn*, 1935 (13), beskæftiget sig med Spørgsmaalet. De bekræfter *Linneweh & Linneweh's* Angivelse, at man ved Patienter med progressiv Muskeldystrofi faar bestemt »Pseudokreatin« i Urinen ved den sædvanlige Fremgangsmaade. Desuden finder de »Pseudokreatin« ved andre Tilstande, nemlig hos Børn, under Feber og hos Patienter med Morbus Addisonii, Morbus Basedowii og Diabetes. Denne Righed paa »Pseudokreatin« er overraskende og enestaaende. Deres Forudsætning for denne betydningsfulde Dom er da ogsaa kun det Forhold, at de finder mere Total Kreatinin efter Autoklaving af Urinen med Saltsyre, end efter Behandling i 24 Timer i Thermo-

stat ved 60°, et Forhold, der er i Overensstemmelse med deres Fund ved Kreatin Bestemmelsen i Serum. Selv om de sandsynligvis har nogen Ret i deres Fund af »Pseudokreatin« i Serum, er det dog ikke givet, at de har Ret med Hensyn til Fundet af »Pseudokreatin« i Urin, thi der er intet Bevis for, at Omdannelsen i Thermostat er helt fuldstændig under de Omstændigheder. Jeg har fundet, at et længere Tidsrum ofte er nødvendigt, især naar Urinen indeholder meget Kreatin, hvorfor man maa vente 48 Timer for at være sikker paa fuldstændig Omdannelse.

3. Egen Teknik til Bedømmelse af Kreatinin og Kreatin i Urin.

Det har været mit Maal at udarbejde en Teknik, der er tilstrækkelig hurtig til, at man kan foretage Serieanalyser, uden at det gaar ud over Nøjagtigheden.

Det er en væsentlig Gene ved *Folin's* Metode, 1914 (55), at den arbejder med alt for store Volumina — 100 cc — hvor 10—15 er fuldt tilstrækkelige. Anvendelsen af Maalekolber er desuden meget besværlig, hvor man har mange Analyser. Desuden er de kostbare, besværlige at rense, besværlige at blande Indholdet i og uanvendelige, naar Indholdet skal centrifugeres; denne Procedure vilde kræve en omstændelig Omhædning paa Centrifugeglas.

Jeg benytter derfor Centrifugeglas med rund Bund, en Højde paa 105 mm og en indvendig Diameter paa 14 mm. De forsynes med Mærke ved 10 cc (og, — for ogsaa at kunne bruges ved Serumundersøgelser — ved 12 cc). Dette kan gores med stor Nøjagtighed, ligesom man senere kan fylde dem op med Vand til Mærket uden større Fejl, især naar man indretter sig under konstante Forhold med Henblik paa Muligheden for Parallaxsefejl. Den højeste Parallaxsefejl, der kan være Tale om, skønnes at være 1 mm, og da 10-Mærket sidder i ca. 70 mm's Højde, bliver det altsaa en procentisk Afvigelse paa ca. 1,4.

Nødvendige Reagenser:

- 1) Standard Kreatinin, indeholdende 1 g. Kreatinin i 1000 cc 0,1 n HCl eller 1,602 g. Kreatinin-Zink-Chlorid.
- 2) Pikrinsyre 0,5 %.
- 3) Svovlsyre 1,000 n.
- 4) NaOH 0,715 n.

Urinen maa være nogenlunde neutral. Menneskeurin kan anvendes uden videre, da den paa Grund af sin i Reglen høje Kreatinin Koncentration skal fortyndes temmelig stærkt. Anderledes med Planteæderurin f. Eks. fra Marsvin, der indeholder rigelige Karbonatmængder og derfor har en pH paa 8—9. Det er her nødvendigt at neutralisere f. Eks. ved Tildrypning af 4 n Svovlsyre til et Punkt i Nærheden af det neutrale, da man ellers faar gale Værdier.

Urinen fortyndes eventuelt, saa den pr. cc indeholder 0,05—0,2 mgr Kreatinin. I 4 Glas hældes nu 1 cc af denne Fortynding samt 1 cc 1,000 n Svovlsyre. De to bruges til Bestemmelse af Præformeret Kreatinin og de to andre til Bestemmelse af Total Kreatinin. Til alle 4 Glas sættes 5 cc 0,5 % Pikrinsyre og 2 cc 0,715 n Natriumhydroxyd, til de to, hvori der skal bestemmes Total Kreatinin dog først efter Opvarmning i Autoklave ved 120°—130° i 15 Min., saaledes at denne Procedure bliver den eneste Forskel ved de to Bestemmelser. Glassene fyldes op til Mærket med destilleret Vand, Væsken blandes grundigt med en Spatel, og Glassene centrifugeres. Centrifugering er ikke altid nødvendig, hvor man anvender Menneskeurin, men er absolut paakrævet ved Kanin- og Marsvineurin, hvor der fremkommer et voluminøst Bundfald, der ved Præformeret Kreatinin er graat og ved Total Kreatinin næsten sort. Det er forøvrigt forbavsende at se, hvorledes der i tilsyneladende klar Urin kan dannes et tydeligt Bundfald efter Centrifugering. Det siger sig selv, at denne Udfældning er af den største Betydning, naar man til disse Undersøgelser bruger et Fotometer, hvor man netop maaler den Mængde Lys, der tilbageholdes af Opløsningen. Om dette sker paa Grund af udfældede Partikler eller paa Grund af en Farve i Opløsningen kommer i den Henseende ud paa eet. Noget anderledes er Forholdet, naar man anvender et Kolorimeter, thi her vil en Udfældning — naar da Væskens Farve ikke er alt for stærk — røbe sig som Fordunkling af den paagældende Halvdel af Synsfeltet, men derfor er det dog stadig muligt nogenlunde at indstille Væskehøjden i Prøven, saa *Farven* bliver identisk med Standardopløsningen. Kun hvor Talen er om meget svage Farver, er denne Faktor saa forstyrrende, at en Aflæsning bliver ganske umulig, før man faar klaret Opløsningen.

Der har været megen Diskussion om den Fejl, man faar ved at benytte uren Pikrinsyre, og meget Arbejde er ofret paa dette Punkt. Spørgsmaalet er nu ikke længere Diskussion værd. Vil man

bruge Kolorimeter, kan man i vore Dage faa saakaldte »Kompensationskolorimetre«, hvor man kan kompensere for den Slags Fejl ved at anvende 4 Cuvetter, der fyldes saaledes:

Øverste Cuvetter: Standard Kompensationsvæske.
Nederste Cuvetter: Kompensationsvæske Prøve.

Dykkestængerne er forbundne parvis, saa de følges ad, de øverste sammen, og de nederste sammen. Man vil da altid komme til at sammenligne lige høje Væskemængder. I Fotometret foregaar Kompensationen efter ganske samme Princip, idet Kompensationsvæsken fyldes i o-Cuvetten. *Lieb & Zacherl* (123) bruger destilleret Vand paa dette Sted, men derved bliver de netop afhængige af eventuelle Urenheder i Pikrinsyren eller i de andre Reagenser. Naar de altsaa paa denne Basis kritiserer *Kassel's* Teknik (107), er det ganske med Urette, da denne Forfatter netop bruger Kompensationsvæske.

Ved alle mine Undersøgelser har jeg benyttet samme Filter som *Norby* (152), *Beatrice Kassel* (107) og *Lieb & Zacherl* (123), nemlig S53. Endvidere anvendes altid 10 mm Cuvetter ved Urinundersøgelserne.

Med denne Teknik faar man en Farvekurve som den øverste i Figur 3, Side 7. Væsken er saaledes klar til den kolorimetriske Bestemmelse (eventuelt i Pulfrich Fotometer) efter 2 Timer.

Beregning af Kreatin Mængden.

Har man nu bestemt Urinens Indhold af Præformeret Kreatinin samt af Total Kreatinin, fremkommer Kreatin Mængden ved at trække den første fra den sidste og multiplicere med 1,16¹⁾, (Forholdet mellem Molekyltallene). Dersom de to Tal er identiske, betyder det, at der ikke findes Kreatin i Urinen. For en Kreatin-fri Urin gælder derfor følgende Ideal:

$$\frac{\text{Total Kreatinin} \cdot 100}{\text{Præformeret Kreatinin}} = 100^2).$$

Nu er det klart, at da begge Bestemmelser er behæftede med en vis Fejl, vil man, hvis Urinen ikke indeholder Kreatin, faa

¹⁾ Det skal paa dette Sted bemærkes, at overalt i denne Afhandling er Kreatin Værdier udtrykt »som Kreatin«. Det fremgaar ikke altid klart af andre Forfatteres Angivelser, om deres Kreatin Værdier er udtrykt »som Kreatinin« eller »som Kreatin«. Hvor derfor andres Tal citeres, gælder ovenstaaende Regel, med mindre andet bemærkes.

²⁾ Kaldes i det følgende for Nemheds Skyld »Kreatin Index«.

Værdier, der er højere end 100, saavel som nogle der er lavere. Er Metodens Fejl almindelige, tilfældige Fejl, som de fremkommer ved de uundgaaelige Unøjagtigheder ved Væskernes Afmaaling, vil Kreatin Indices fordele sig efter en almindelig Binomialkurve omkring 100 som Midtpunkt. Det er derfor nødvendigt at kende Fejlgrænserne, før man paa Basis af sine Tal diagnosticerer Kreatinuri ved Kreatin Indices beliggende i det »farlige« Gebet paa lidt over 100. Er Fejlen paa den enkelte Bestemmelse (af Præformeret Kreatinin eller Total Kreatinin) n ‰, vil Fejlgrænserne for Kreatin Index være

$$100 \pm \left(100 \div \frac{(100 \div n^2)}{100} \right)$$

eller for at tage et Par konkrete Eksempler:

Tabel 5.

Fejlgrænser for Enkeltestemmelse	Fejlgrænser for Kreatin Bestemmelsen (Kreatin Index)
± 1 ‰	100 ± 2
± 2 ‰	$100 \pm 3,97$
± 3 ‰	$100 \pm 5,9$
± 4 ‰	$100 \pm 7,85$
± 5 ‰	$100 \pm 9,76$

Hvor indlysende end dette Forhold er, bliver man dog ofte slaaet af, at mange Forfattere synes ganske uvidende herom og roligt overfører Fejlen fra den *enkelte* Kreatinin Bestemmelse til Fejlen paa den *dobbelte* Kreatin Bestemmelse, hvilket er ganske utilladeligt og let kan føre til Fejlslutninger.

Med ovenstaaende in mente kan man bedre forstaa manges Forundring over at faa lavere Værdier for Total Kreatinin end for Præformeret Kreatinin. Da det desværre aldrig oplyses, *hvor* stor Forskellen er, kan man altsaa kun formode, at man staar overfor extreme »Minus-Afvigelse«.

Som Illustration til ovenstaaende skal citeres et Arbejde af *Light & Warren*, 1934 (126), der angiver Kreatinuri hos Drengene i Alderen fra 14 til 19 Aar, nemlig blandt 35 af 81 undersøgte.

Regner man Kreatin Index ud efter deres Tal, faar man Værdier fra 101 til 105 hos de 24, medens Resten af de 35 ligger mellem 105 og 110 (en enkelt dog 114). For alle de Individier, der ikke har Kreatinuri, angives ingen Tal; desværre. De vilde have været nok saa interessante som de offentliggjorte. Man undgaar nemlig ikke at faa en stærk Mistanke om, at i de Tilfælde, hvor disse Forfattere finder Kreatinuri, drejer det sig ganske enkelt om »Plus-Afvigere«, og i de ikke meddelte Tilfælde om »Minus-Afvigere«.

Helt forkasteligt er det ogsaa, naar enkelte som *Wolff* (227) angiver o-Kreatin i Urinen paa den Maade, at de anfører identiske Tal for Præformeret Kreatinin og Total Kreatinin (i Dognportioner af Urinen) med Milligrams Nøjagtighed, hvilket de umuligt kan have fundet. Ogsaa her vilde det have været mere oplysende at have faaet opgivet de fundne Tal, eller ialtfald Kreatin Index.

At bestemme den konkrete Fejl paa Metoden er imidlertid ikke saa ligetil, da man ikke simpelthen kan gore det ved at gentage samme Analyse et vist Antal Gange. Thi derved vil blot Ojet trænes til een bestemt Aflæsning. Selv om man fremstillede mange forskellige Koncentrationer af Kreatinin og bestemte Præformeret og Total Kreatinin paa dem, vilde Resultatet ikke blive korrekt, da Standardopløsninger erfaringsmæssigt giver for »gode« Resultater. Bruger man i Stedet en Urin, faar man paa den anden Side ikke noget Udtryk for den Fejl, man begaar fra den ene Dag til den anden. Det sikreste Udtryk for Fejlen finder man empirisk, fx. paa den Maade, at en Serie kreatinfri Uriner indgaar enkeltvis i de daglige Bestemmelser. Heraf faar man et praktisk brugeligt Udtryk for Kreatin Index' Variationsbredde, naar Urinen ikke indeholder Kreatin. Ser man saaledes paa Forsøget Tabel 34, Side 104, finder man, at Fejlen kun sjældent overskrider 3 %, men dog kan beløbe sig til 5 %.

I Overensstemmelse hermed betyder med denne Teknik en Kreatin Index mellem 95 og 105, at Urinen er kreatinfri. Til alt Held er det som Regel saaledes, at naar der findes en virkelig Kreatinuri, vil Kreatin Index have en Størrelse af en ganske anden Orden. Kun naar Kreatinurien begynder, resp. svinder igen, træffer vi de problematiske lave Værdier.

Meget faa Forfattere har interesseret sig for Fejlen paa en Kreatin Bestemmelse, og ingen har sat Spor i den senere Litteratur. 1912 meddeler *Wakulenko* (221), at der med *Folin's* Teknik faas en Fejl paa ca. 3 %, hvilket altsaa giver Fejlgrænser for Kreatin

Index paa 100 ± 5.9 . A. E. Taylor finder i 1911 (200), at Fejlen paa en Enkelbestemmelse kan beløbe sig til $\pm 10\%$, hvilket giver Fejlgrænser for Kreatin Index til 100 ± 19 !

Benytter man til sine Undersøgelser Fotometer, er det nødvendigt at bestemme en Standardkurve, da man jo ikke ved denne Fremgangsmaade benytter Standard. En saadan Kurve kan tillige benyttes som Orientering ved kolorimetriske Bestemmelser, thi dersom man finder, at der er direkte Proportionalitet mellem Kreatinin Mængden og den opnaaede Farvestyrke, behøver man teoretisk kun at anvende en enkelt Standard til Urinprøver med stærkt varierende Kreatinin Indhold. Er der derimod ikke Proportionalitet, saa Standardkurven ikke bliver en ret Linie gennem Nul-Punktet, men en krum Linie, er denne Linies større eller mindre Krumning bestemmende for, om man skal vælge Standarderne tæt ved hinanden eller med større Mellemrum.

Nørby finder direkte Proportionalitet i Gebetet 0—10 mgr Kreatinin pr. 100 cc. Først ved højere Koncentrationer synker Kurven. I Overensstemmelse hermed finder Lieb & Zacherl ogsaa Proportionalitet, men dog kun i Gebetet 0—1 mgr pr. 100 cc (højere Koncentrationer er ikke undersøgt).

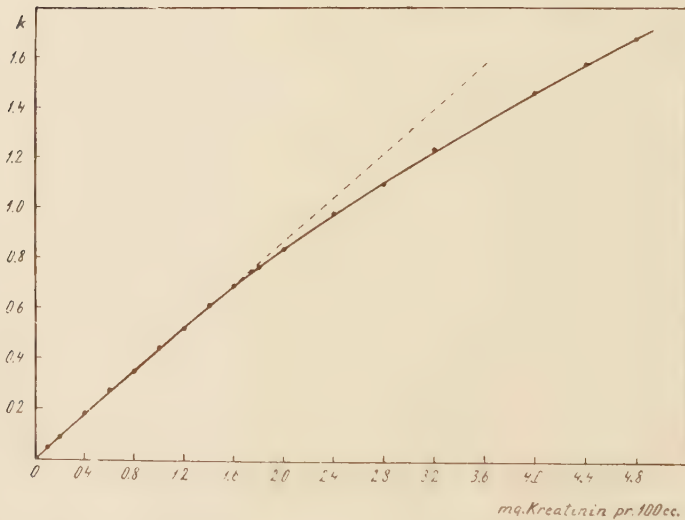
Maydell, 1933 (134), kommer til samme Resultat (det opgives ikke, hvilket Gebet han har undersøgt), men man kan selvfølgelig ikke give ham Ret i, at Kurven skal være en ret Linie »exaktes Arbeiten vorausgesetzt«; det kan man nemlig ikke vide paa Forhaand. Det skal paa dette Sted, blot for en Ordens Skyld, nævnes, at naar Bühler angiver at have faaet en næsten parabelformet Kurve, saa beror det maaske udelukkende paa, at han har indført Tromleværdierne (D) paa Kurven og ikke Extinktionskoefficienten som er: $2 - \log D$.

Imidlertid har Johannes Clausen (ifølge personlig Meddelelse) fundet en krum Standardkurve, og dette stemmer med det Resultat, jeg er naaet til ved Tegning af flere forskellige Standardkurver. Paa dette Sted skal anføres den Kurve, der danner Basis for alle mine Beregninger af Præformeret Kreatinin og Total Kreatinin i Urin.

Af Figur 5 og Tabel 6, Side 18, ses saaledes en umiskendelig omend svag Krumning af Kurven for Værdier beliggende over 1.6 mgr Kreatinin pr. 100 cc og sandsynligvis ogsaa under denne Værdi. Her er Krumningen dog saa ringe, at man praktisk kan

Tabel 6.

Kreatinin pr. 100 cc.	Tromleværdi	Extinktion = $2 \div \log D.$
mgr	D	k
0,1	89,3	0,0491
0,2	81	0,0915
0,4	65,3	0,1851
0,6	52,55	0,2795
0,8	44,25	0,3541
1,0	35,55	0,4492
1,2	29,9	0,5243
1,4	24,4	0,6126
1,6	20,2	0,6947
1,8	17	0,7696
2,0	14,5	0,8386
2,4	10,36	0,9846
2,8	8,0	1,0969
3,2	5,75	1,2403
4,0	3,42	1,466
4,4	2,65	1,576
4,8	2,08	1,682



Figur 5. Standardkurve til Bestemmelse af Præformeret Kreatinin og Total Kreatinin i Urin.

anse Kurven for en ret Linie og derfor regne med direkte Proportionalitet mellem Kreatinin Mængde og Extinktion.

Aflæsningen er foretaget i Fotometret paa den sædvanlige Maade i 10 mm Cuvetter og med Filter S53. Der er Blindprobe i

den ene Cuvette. Der er taget 5 Aflæsninger paa den ene Side, hvorpaa Cuvetterne er ombyttede, og der er foretaget 5 paa den anden Side. Middelværdien heraf giver D, hvorpaa k kan slaas op i en Tabel.

4. Bestemmelse af Kreatinin og Kreatin i Serum.

Medens *Folin's* Metode til Bestemmelse af Kreatinin og Kreatin i Urin har kunnet glæde sig ved almindelig Anerkendelse og i det store og hele har ydet paalidelige Resultater, kan det samme ikke siges om hans Metode til Bestemmelse af disse Stoffer i Serum, i særlig Grad ikke hvad angaar Kreatin.

Efter Offentliggørelse af den første Metode i 1914 (56), hvor han bruger Fældning af Proteinstofferne med Pikrinsyre, følger snart efter (*Folin & Wu* (63)) hans forbedrede Fældningsmetode med Anvendelse af Natriumwolfframat¹), som dog ikke synes at have faaet synderlig Anvendelse trods det, at den er blevet Haandbogsmetode (*Rona* (167)), i det mindste søger man næsten forgæves i Litteraturen efter Resultater opnaaede med denne Metode.

Da Trikloredikesyre Fældningen indføres, finder den paa Grund af sin Bekvemhed snart Anvendelse ved Bestemmelse af Kreatinin og Kreatin; særlig synes den at være anvendt i den tyske Litteratur, væsentlig befordret af *Hahn & Meyer's* Undersøgelser, 1922 (82), og af *Pinkussen's* Haandbog (164), men ogsaa herhjemme er den blevet indført (*Holten & Rehberg*, 1931 (94)).

Naar man skal tage Stilling til, hvilken Metode man skal foretrække, er Valget overordentlig svært, fordi den Metode, der er paalidelig til Kreatinin Bestemmelse, maaske ikke er det til Kreatin Bestemmelse. Derfor, hvilken Metode man end vælger, vil man før eller senere opdage Mangler ved den. Først ved at sammenligne flere Metoders Brugbarhed paa det samme Materiale kan man danne sig et Skøn, idet man som Kriterium ikke blot sikrer sig, at man kan genfinde tilsatte Mængder af Kreatinin og Kreatin, men ogsaa anser den Metode for den bedste, der giver de *laveste* Resultater for det normale Indhold i Serum af Kreatinin og Kreatin. Da det ikke er nogen strengt specifik Metode, har man herigenom nogenlunde Garanti for, at man ikke samtidig faar bestemt altfor store Mængder Urenheder. Paa den anden Side, hvis flere

¹) Se desuden supplerende Meddelelse, 1922 (57).

Metoder paa samme Materiale giver identiske Resultater, bliver dette et Argument for, at det virkelig er Kreatinin og Kreatin, man faar bestemt.

Kreatinin Bestemmelse.

De Fejl, der findes paa de forskellige Metoder, er efterhaanden kommet til at spille en stor Rolle i Litteraturen, saa der til Tider er ført en vidtstrakt, men desværre ret gold Diskussion om, hvilke af de Stoffer, man faar bestemt, som *ikke* er Kreatinin.

Ogsaa i den praktiske Medicin spiller disse Forhold en Rolle, særlig paa Grund af, at *Cope*, 1931 (35), har indført en Korrektion paa sine Kreatinin Bestemmelser, hvorved han opnaar i sine Nyrefunktionsforsøg at faa konstant »clearance« ved forskellige Kreatinin Koncentrationer. Iøvrigt har han intet Argument for denne Korrektions Berettigelse udover en Henviisning til *Behre & Benedict's* Arbejde i 1922 (6).

Norby (152), der arbejder med Trikløreddikesyre Fældning, indfører en lignende, ligeledes empirisk bestemt Korrektion og med samme Begrundelse som *Cope*. Imidlertid er en saadan Fremgangsmaade uholdbar, og da jeg under Udarbejdelsen af min Teknik har fundet Forhold, der kan kaste Lys over Spørgsmaalet, skal jeg omtale dem paa dette Sted.

Der er nemlig en Ting, der har unddraget sig *Norby's* Opmærksomhed, og som ialtfald delvis er Aarsag til hans for høje Kreatinin Værdier. Ligesom Tilfældet er ved visse Dyreuriner, at der ved Tilsætning af Pikrinsyre og Alkali fremkommer en Udfældning, der forstyrrer Kolorimetrien, saaledes er det ogsaa her, blot er Fejlen endnu mere generende, fordi de anvendte Kreatinin Koncentrationer er saa lave. Som nævnt Side 13 kan Fejlen nogenlunde undgaas, naar man har med høje Koncentrationer at gøre, men absolut ikke ved Værdier, der ligger omkring eller nogle mgr % over de Værdier, man normalt finder i Serum, selv ikke naar man anvender Kolorimeter fremfor Fotometer.

Dette Forhold er Grunden til, at jeg i min Teknik ikke anvender Maalekolben som *Norby* eller Reagensglas som *Folin*, men derimod Centrifugeglas, saa man altid kan centrifugere, for man aflæser. Følgende Forsøg, hvortil er anvendt Sera fra 5 normale voksne Mænd, skal illustrere Centrifugeringens Betydning, dels ved Trikløreddikesyre — dels ved Wolframsyrefældning:

Tabel 7.

Serum No.	Trikloreddikesyre- Fældning		Forskel	Wolframsyre- Fældning		Forskel
	uden	efter		uden	efter	
	Centrifugering			Centrifugering		
	mgr ‰	mgr ‰	mgr ‰	mgr ‰	mgr ‰	mgr ‰
1	2,70	1,60	1,10	1,69	1,47	0,22
2	2,25	1,30	0,95	1,35	1,17	0,18
3	2,33	1,47	0,86	1,59	1,34	0,25
4	2,27	1,53	0,74	1,49	1,28	0,21
5	2,32	1,30	1,02	1,37	1,14	0,23

Det er saaledes ikke ubetydelige Mængder af den som Kreatinin bestemte Substans, der afslører sig som Udfældninger. Det skal for en Fuldstændigheds Skyld bemærkes, at intet af Farvestoffet er blevet hængende i denne Udfældning, hvilket frengaar af de senere anførte Forsøg paa at genfinde tilsatte Kreatinin Mængder, hvor Centrifugering er et fast Led i Teknikken.

Sammenligning mellem forskellige Fældningsmetoder.

Da *Folin's* Pikrinsyrefældning er blevet stærkt kritiseret af flere Forfattere, ikke mindst fordi den giver for høje *Kreatin* Værdier, er den ladet ude af Betragtning i det følgende.

Til Sammenligning har jeg valgt *Folin & Wu's* Wolframat-Svovlsyre-Fældning, Triklorreddikesyre-Fældningen, som den er beskrevet af *Holten & Rehberg* og *Norby*, samt en Metode, der ikke tidligere er anvendt til denne Analyse, nemlig *Fujita & Ivatake's* (65) Cadmiumfældning. Forsøgene er foretaget med førnævnte 5 Sera. Prøverne er centrifugerede efter Tilsætning af Pikrinsyre og Alkali (der dannes herved i Cadmiumfiltratet en tyk skummende Udfældning, der dog let fracentrifugeres).

Tabel 8.

Bestemmelse af Kreatinin i Serum efter Fældning med:

Serum Nr.	Triklorreddikesyre	Wolframsyre	Cadmium
	mgr ‰	mgr ‰	mgr ‰
1	1,60	1,47	1,43
2	1,30	1,17	1,14
3	1,47	1,34	1,29
4	1,53	1,28	1,25
5	1,30	1,14	1,11

Forskellen mellem de tre Metoder er saaledes ikke særlig stor, men Trikloredikesyre-Fældningen giver dog tydeligt højere Værdier end de to andre. Wolfræmsyre- og Cadmium-Fældningen giver Værdier, der ligger paafaldende tæt ved hinanden, og de to Metoder skulde saaledes være lige gode. Det er dog det rimeligste at foretrække Wolfræmsyre-Fældningen fremfor en ganske uprøvet Metode.

Det næste Spørgsmaal er da, hvilken Metode der er bedst egnet til Bestemmelse af *Kreatin* i Serum.

Som nævnt maa man straks opgive at tænke paa Pikrinsyre-Fældningen, særlig fordi Pikrinsyre ved Opvarmning (i Autoklave eller paa anden Maade) er tilbøjelig til at danne farvede eller farvelige Produkter med Stoffer i Serumfiltraterne.

Trikloredikesyren, som er anvendt til en Del af mine Undersøgelser, først og fremmest Tærskel-Bestemmelserne, har den Fejl, at den gaar i Stykker (omdannes til Chloroform og Vand) ved Opvarmning ikke blot i Autoklave, som *Bohn & Hahn* (14) fremfører i deres Kritik af *Pinkussen's* Teknik, men ogsaa i Thermostat ved 60°, som det fremgaar af nedenstaaende Forsøg.

Tabel 9.

Trikloredikesyrens Destruktion i Thermostat ved 65°. Prøverne sat ind i Thermostaten den 18/11 35, Klokken 14³⁰.

Dato	Kl.	Forbrug af 0,1 n NaOH
		cc
18/11	14 ³⁰	30,25
	23 ¹⁵	26,9
19/11	9 ¹⁵	19,3
	15 ⁴⁵	15,85
20/11	10 ⁰⁰	2,80
	17 ³⁰	2,0
21/11	9 ⁰⁰	1,7

Som det ses, sker der en næsten fuldstændig Destruktion i Løbet af 2 Dogn. Dette er et meget generende Forhold, naar det vides, at Filtratets Aciditet spiller en Rolle for den opnaaede Farvestyrke, thi det er da umuligt med nogenlunde Nojagtighed at beregne den resterende Syremængde.

At man alligevel kan faa brugelige Resultater fremgaar af Tabel 10, hvor tre Fældningsmetoder sammenlignes:

Tabel 10.

Bestemmelse af Kreatin i Serum efter Thermostatbehandling 60°
i 48 Timer.

Serum No.	Triklor- eddikesyre- Fældning	Wolfram- Fældning	Cadium- Fældning
	mgr %	mgr %	mgr %
1	0,24	0,22	0,17
2	0,48	0,36	0,31
3	0,30	0,37	0,34
4	1,25	1,41	1,23
5	0,50	0,49	0,43

Som det ses, giver de tre Metoder omtrent ens Resultater. For en Fuldstændigheds Skyld skal anføres Kreatin Bestemmelse paa de samme Sera efter Autoklavering:

Tabel 11.

Bestemmelse af Kreatin i Serum efter Autoklavering.

Serum No.	Wolfram- Fældning	Cadium- Fældning
	mgr %	mgr %
1	0,62	0,25
2	0,74	0,49
3	0,72	0,44
4	1,85	1,20
5	0,88	0,66

Værdierne forhøjes herved en Del, særlig for Wolfram-
Fældningens Vedkommende. Det er derfor det rigtigste, i Overensstem-
melse med den før fremsatte Betragtning, at foretrække Thermo-
stat Behandling ved 60° i 48 Timer, naar man ved denne Metode
kan genfinde tilsatte Mængder af Kreatin.

Teknik.

Forinden et saadant Forsøg anføres, skal dog i Korthed beskri-
ves den Teknik, jeg anvender.

Nødvendige Reagenser:

1. 10 % Natriumwolfram.
2. 0,667 n Svovlsyre.
3. 1,0 n Svovlsyre.

4. 1,2 % Pikrinsyre.
5. 0,8 n Natriumhydroxyd.
6. Blanding af 1 og 2 fortyndet med destilleret Vand til $n = 0,03$.

Der afmaales i et Centrifugeglas 6 cc Serum, 6 cc 10 % Natriumwolframat og 6 cc 0,667 n Svovlsyre og destilleret Vand til et Volumen paa 30 cc. Der blandes godt, og efter 10—15 Minutters Forløb centrifugeres Blandingen. Den ovenstaaende Væske er altid klar og behøver ikke at filtreres.

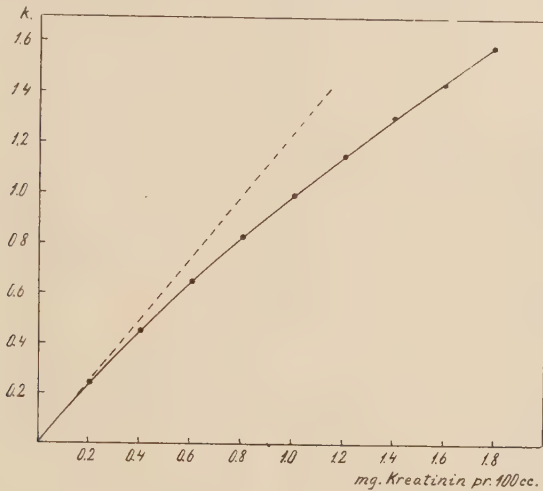
5 cc af denne Væske afmaales i 4 Centrifugeglas med Mærke ved 12 cc, og der tilsættes 1 cc 1,0 n Svovlsyre. Derpaa 4 cc 1,2 % Pikrinsyre og 2 cc 0,8 n Natriumhydroxyd, til de to Glas dog først efter Opbevaring i Thermostat ved 60—70° i 2 Dogn. Glassene fyldes op til Mærket med destilleret Vand, og Indholdet blandes godt med en Spatel med skraatstillet Plade, hvorpaa Glassene centrifugeres. Aflæsningen finder Sted 3 Timer senere i Fotometer. Der anvendes 30 mm Cuvetter og Filter S53. Blindprøve (til 0-Cuvette) fremstilles som Prøverne med den Forskel, at der i Stedet for Filtrat anvendes 5 cc af Oplosning No. 6, idet denne har samme Aciditet som Filtratet. De to første Glas bruges til Bestemmelse af Præformeret Kreatinin, de sidste til Bestemmelse af Total Kreatinin. Kreatin faas ved at trække den sidste fra den første og multiplicere med 1,16.

Paa Grund af, at Belysningen ikke kan indstilles nøjagtig ens paa de to Sider, skulde man egentlig efter at have taget 5 Aflæsninger paa den ene Side bytte Cuvetterne om og foretage 5 paa den modsatte Side. Imidlertid giver jeg Alkald paa at faa denne Oplysning om Forskellen paa Dobbeltanalyser derved, at jeg aflæser den ene Prøve paa den ene Side og den anden Prøve paa den anden, hvorved jeg altsaa kun faar bestemt Middeltal. Imidlertid lærer man hurtigt at kende den procentiske Forskel ved Aflæsning af samme Prøve paa to Sider, saa man blot ved at sammenligne Tromleaffæsningen kan faa et Begreb om, hvorvidt de to Prøver varierer væsentligt. Det gør de næsten aldrig.

Bestemmelse af Standardkurve.

Til at bestemme Standardkurvens Forløb anvendes en Række Standarder, hvor kendte Kreatinin Mængder opløses i en Natrium-

wolframat-Svovlsyre-Blanding paa $n = 0,03$ (som Reagens No. 6). Derefter tilsættes Pikrinsyre og Natriumhydroxyd i de nævnte Mængder og aflæses efter 3 Timer (Fig. 6 og Tabel 12).



Figur 6. Standardkurve til Bestemmelse af Præformeret Kreatinin og Total Kreatinin i Serum.

Tabel 12.

Kreatinin pr. 120 cc	Tromleværdi	Extinctions- koefficient
mgr	D	k
0,2	56,4	0,249
0,4	34,7	0,459
0,6	22,7	0,654
0,8	14,7	0,833
1,0	10,2	0,991
1,2	7,05	1,152
1,4	4,9	1,31
1,6	3,65	1,438
1,8	2,60	1,585
2,0	2,25	1,648

Ligesom ved Bestemmelsen af Standardkurve til Bestemmelse af Kreatinin og Kreatin i Urin faar man heller ikke her en ret Linie, men en svag krummet Kurve. Ved lave Værdier (under 2 mgr %) kan man dog uden større Fejl regne med Proportionalitet. Ellers maa man bruge Kurven.

Farvekurven.

Det er nævnt, at der ventes 3 Timer før Aflæsningen i Fotometret. Denne Regel er opstillet paa Basis af et Forsøg, hvor k bestemtes i Forhold til Tiden paa et Serum med kunstigt forhøjet Kreatinin Indhold (Tabel 13, Fig. 7).

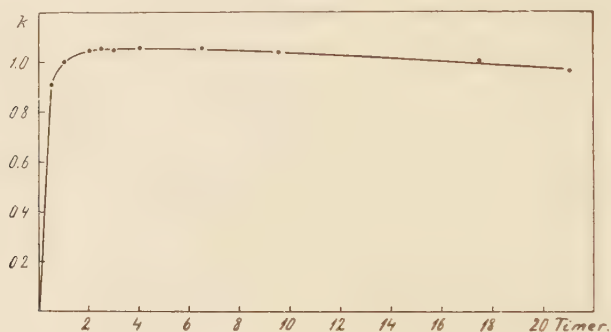


Fig. 7. Tidskurve.

Tabel 13.

Aflæsning efter	Tromleværdi	Extinctions- koefficient
Time	D	k
$\frac{1}{2}$	12,3	0,91
1	10,0	1,00
$1\frac{1}{2}$	9,4	1,027
2	9,0	1,046
$2\frac{1}{2}$	8,8	1,056
3	9,0	1,046
4	8,8	1,056
$6\frac{1}{2}$	8,8	1,056
$9\frac{1}{2}$	9,2	1,036
$17\frac{1}{2}$	9,9	1,004
22	11,0	0,959

Kurven har saaledes et vel udtalt vandret Forløb fra 3 til 7 Timer efter Reaktionens Udførelse.

Kontrol af Metoden ved Forsøg paa at genfinde tilsatte Mængder af Kreatinin og Kreatin.

Dette Forsøg udføres saaledes, at der til 20 cc Serum (fra Eklampsipatient) tilsættes kendte Mængder af Kreatinin og Kreatin opløst i 5 cc Vand. Af Blandingen afmaales 6 cc og behandles paa førnævnte Maade.

Tabel 14.

Tilsat		Fundet		
Kreatinin	Kreatin	Præform. Kreatinin	Total Kreatinin	Kreatin
mgr % ₀	mgr % ₀	mgr % ₀	mgr % ₀	mgr % ₀
0	0	1,07	1,53	0,53
2	0	2,97	3,48	0,63
20	0	19,90	20,80	1,05
0	2	1,35	3,94	3,00
0	20	1,35	20,30	22,00
10	10	10,60	20,60	11,60

Som det ses af Tabel 14, opfylder den beskrevne Metode ethvert rimeligt Krav med Hensyn til Nøjagtighed.

KAPITEL II

BLODETS NORMALE INDHOLD AF KREATININ OG KREATIN

Hvad det normale Blod indeholder af Kreatinin og Kreatin har naturligvis den allerstørste Betydning for Diskussionen af de Love, der behersker Stoffernes Udskillelse i Urinen. Da nu begge Stoffer bestemmes ved en uspecifik kolorimetrisk Metode — Kreatinet endda indirekte — og da de fundne Mængder normalt er overordentlig smaa, er der Grund til at se nærmere paa de kritiske Undersøgelser, der er gjort for at konstatere, hvorledes det forholder sig.

Som det er fremhævet af *Hunter & Campbell*, 1918 (105), er det

Tabel 15.

Wu's Materiale. Kreatinin og Kreatin i Plasma og Blodlegemer bestemt efter *Folin & Wu's* Metode hos 20 normale Mennesker.

Total Kreatinin		Præform. Kreatinin		Kreatin (som Kreatinin)	
Blodlg.	Plasma	Blodlg.	Plasma	Blodlg.	Plasma
mgr ‰	mgr ‰	mgr ‰	mgr ‰	mgr ‰	mgr ‰
9,0	1,4	2,8	1,4	6,2	0
6,8	1,4	2,5	1,3	4,3	0,1
7,1	1,4	2,6	1,3	4,5	0,1
9,0	1,3	2,9	1,4	6,1	0
9,2	1,5	2,8	1,3	6,4	0,2
7,2	1,4	3,0	1,5	4,2	0
6,2	1,4	2,7	1,4	3,5	0
8,8	1,5	2,2	1,0	6,6	0,5
8,4	1,3	2,1	1,0	6,3	0,3
9,0	1,7	2,2	1,1	6,8	0,6
9,7	1,5	2,6	1,4	7,1	0,1
9,6	1,5	2,6	1,4	7,0	0,1
9,3	1,4	2,8	1,3	6,5	0,1
7,9	1,5	1,9	1,0	6,0	0,5
10,2	2,1	1,8	1,0	8,4	1,1
9,0	1,4	3,0	1,4	6,0	0
8,5	1,4	2,8	1,4	5,7	0
9,5	1,3	2,8	1,4	6,7	0
6,8	1,5	1,6	0,8	5,2	0,7
7,1	1,5	2,0	0,9	5,1	0,6
Middel 8,32	1,47	2,48	1,24	5,84	0,23

ikke Indholdet i Totalblod, der har den største Interesse. Selv om nok Blodlegemerne for nogle Stoffers Vedkommende spiller en Rolle for Transporten til og fra Vævene, saa foregaar dog Passagen til og fra Kredsløbet kun igennem Plasmaet. Det er derfor Plasmaets (eller Serums) Indhold af Kreatinin og Kreatin, det i denne Forbindelse gælder om at undersøge.

For at illustrere Forholdene skal her henvises til Wu's (228) Tabel over Indholdet af Kreatinin og Kreatin i Plasma og Blodlegemer fra normale Mennesker, der er det eneste større Materiale til Bedømmelse af Plasmaets Indhold, idet de allerfleste Undersøgelser er foretaget paa Totalblod. Det hænger sammen med, at baaede *Folin's* Metode fra 1914 (56) og *Folin og Wu's* fra 1919 (63) er udarbejdede til Totalblod.

Man kan ganske skematisk udtrykke Problemet saaledes, at medens Diskussionen for Kreatinets Vedkommende har drejet sig om, *hvor stort* Blodets Indhold var, saa har Diskussionen med Hensyn til Kreatininet drejet sig om, hvorvidt det overhovedet fandtes i Blodet. Som det nu skal ses, er der snarest Grund til at bytte om paa Problemerne.

1. Kreatinin i Blodet.

Det vil ses af Tabel 15, at Kreatinin Indholdet i Blodlegemerne er dobbelt saa stort som i Plasmaet; hvor Mængden er ca. $1\frac{1}{4}$ mgr %. Denne Værdi kan sandsynligvis betragtes som den gennemsnitlige hos normale Mennesker. Den stemmer nogenlunde med mine Tal fra normale Forsøgspersoner og er ogsaa den, man maa vente, hvis man skal regne med konstant Kreatinin Clearance ved forskellige Kreatinin Koncentrationer i Plasmaet (se *Cope* (35) og *Nørby* (152)). Da det er uvæsentligt for den følgende Diskussion, vil der ikke der blive skelnet mellem »Blod« (Totalblod) og Serum.

Medens *Folin* (56) uden videre gaar ud fra, at den Substans, der bestemmes ved hans nye Metode, er Kreatinin, saa varer det dog ikke længe, før Kritikken fremkommer. Her skal ikke gaas nærmere ind paa Paastande af *Gettler & Baker*, 1916 (75), og *Gettler*, 1917 (74), gaaende ud paa, at $\frac{4}{5}$ af det, der bestemmes som Kreatinin i Blodet, ikke er Kreatinin, da det er vist af *Greenwald & McGuire*, 1918 (78), at deres Resultater skyldes Brug af uren Pikrinsyre. Denne Fejl kan, som nævnt S. 13, undgaas, naar man

anvender Kompensations Kolorimeter eller Fotometer. Men der fremkommer ogsaa andre og mere vægtige Indsigelser mod de fundne Resultater, der først og fremmest er en naturlig Følge af den Skepsis, der altid maa opstaa, saalænge det Stof, man efterforsker, ikke virkelig har været isoleret og identificeret fra det Medium, hvori man søger det.

Greenwald og McGuire, 1918 (78), har aabenbart forsøgt en direkte Isolation, vistnok ved Adsorption af Kreatinin til Kaolin, men »several attempts to isolate creatinine from blood have failed«. Bortset herfra gaar de første kritiske Undersøgelser ud paa ved en indirekte Undersøgelse at vise, at Blodets »Kreatinin« forholder sig anderledes end en ren vandig Kreatinin Oplosning, hvilket man naturligvis ikke kan tillægge nogen afgørende Beviskraft. Saaledes viser *Hunter & Campbell*, 1917 (104), udfra en Bedømmelse af Farvekurvernes Forløb, at Kreatinin Bestemmelse i Plasma giver paalidelige Resultater — Glukose Indholdet betinger kun en uvæsentlig Fejl — medens Bestemmelse i Totalblod, især hvis det er hæmyløseret, giver betydeligt forhøjede Værdier. I et senere Arbejde fra 1918 (105) naaer disse Forfattere til den Konklusion, at Kreatinin Indholdet i Blodlegemer og i Plasma faktisk er identisk, idet de høje Værdier i Blodlegemer kun delvis skyldes Kreatinin.

1922 fremkommer *Behre & Benedict's* (6) berømte Undersøgelser, der munder ud i den nihilistiske Konklusion, at Blod overhovedet ikke indeholder Kreatinin i paaviselige Mængder. (Hvad de mener med det sidstnævnte Udtryk, defineres ikke. Hvis man maa læse mellem Linierne, menes med dette Forbehold ca. 0.1 mgr %). Da disse Undersøgelser siden har spillet en stor Rolle i Litteraturen og bestandig citeres, men først i de allersidste Aar synes at være kritisk analyserede, skal de her refereres udførligt.

Under Forsøg med Blodsukker Bestemmelse med Pikratmetoden fandtes, at Kreatinin sat til Blodet forøgede Blodsukkerværdien 3 Gange den tilsatte Mængde Kreatinin, naar denne var større end 3 mgr. Benkul fandtes at adsorbere Kreatinin fra et Blod-Pikrinsyre-Filtrat. 1.5 g Benkul til 25 cc Filtrat fjernede Kreatinin svarende til 25 mgr %. Naar Proceduren anvendtes ved Blod med højt »non protein« Kvælstof, fandtes ofte et Fald i Blodsukkerværdien, men ofte stod Faldet ikke i Forhold til Kreatinin Indholdet, og meget Blod, som havde højt Kreatinin Indhold, blev slet ikke reducerede i deres Blodsukker Værdi ved Behandling med Benkul. En enkelt Prove med 4.6 mgr % Kreatinin havde 146 mgr % Suk-

ker baade før og efter Adsorptionen; en anden med 8,3 mgr % Kreatinin havde 107 mgr % Sukker før og 104 mgr % efter.

Behre & Benedict har Ret i, at dette Forsøg kaster Tvivl over Kreatinin Bestemmelsen. Det skal dog tilføjes, at dette selvfølgelig kun gælder under den Forudsætning, at Pikrinsyre Blodsukker Bestemmelsen er meget nøjagtig. Da der intet er oplyst om Metodens Fejlgrænser, kan man vanskeligt tage Stilling til Sagen. Det er dog en ejendommelig Ting, at denne Kreatininets Indflydelse paa Blodsukker Bestemmelsen først gør sig gældende ved Værdier over »3 mgr«, og ikke ved lavere Værdier.

Dernæst fremføres, at Blod-Pikrinsyre-Filtratet har en mørkere Farve end mættet Pikrinsyre. Tilsættes nu 0,5 cc 20 % Natriumcarbonat Opløsning til 10 cc mættet Pikrinsyre, faas en svag Farve. Er der Kreatinin tilstede, bliver Farven lidt dybere, men ikke proportional med den tilsatte Kreatinin Mængde. Tilsættes Carbonat til Blodfiltrat, faas en stærk Farve, og den er stærkere, end man maa vente som Følge af det tilstedeværende Kreatinin Indhold. Altsaa: »there is in blood a substance other than creatinine which reduced picric acid in the presence of sodium carbonate. It is fair to assume that this substance contributes to the reaction when hydroxide is employed as the alkali«. Det er en noget svag Argumentation, som jeg ikke skal gaa nærmere ind paa.

Dernæst følger de Forsøg, der saa ofte citeres, og som tillægges saa stor Værdi, hvor Princippet er en Destruktion af Kreatininet ved Kogning med stærk Alkali. Det findes, at 4,5 mgr Kreatinin per 100 cc forsvinder totalt ved Kogning i 1 Time med 2 % Natriumhydroxyd. Men i Filtrater, fremstillede efter *Folin-Wu* Metoden, faas ingen Reduktion af Kreatinin Indholdet ved denne Behandling. Var der tilsat Kreatinin, blev det tilsatte destrueret. *Behre & Benedict* bemærker dog, at hvis Blodet indeholder mere end 0,2 % Glukose, giver dette Anledning til Dannelse af farvede Produkter, der kan forveksles med Kreatinin. Det er jo en aabenbar Indvending, at naar Glukose kan give farvede Produkter ved Kogning med Alkali, kan sandsynligvis ogsaa andre Substanser i Filtratet gøre det, hvilket let kan forklare det fundne Fænomen. Fremgangsmaaden er senere underkastet en experimentelt støttet Kritik af *Ferro-Luzzi*, 1935 (48), og af *Danielson*, 1936 (37), der senere skal refereres Side 36. Som *Behre & Benedict* meget rigtigt bemærker: »The question of the occurrence of creatinine in blood is of such importance, that definite conclusions with regard to it

should not be based upon a line of study open to possible objection along any line«.

Tilslidst skal refereres *Behre & Benedict's* Kaolinforsøg. Bruges Eddikesyre-Varme-Filtrat, fremstillet ad modum *Greenwald & McGuire*, findes, at Kaolin kun fjerner 30—50 % af det direkte kolorimetrisk bestemte Kreatinin. Med Oxalatblod findes saaledes:

for	2,32	2,32	2,14	2,32	2,37	3,07	3,51	3,21	mgr %
efter	1,50	1,50	1,05	1,50	1,05	2,14	1,83	1,87	—
adsorberet ...	0,82	0,82	1,07	0,82	1,32	0,92	1,68	1,34	—

Bruges derimod *Folin's* Pikrinsyre Filtrat, faas et helt andet Resultat, idet Tallene fra »før« og »efter« bliver næsten identiske, selv ved Koncentrationer saa høje som 3,60 mgr %. Heraf slttes, at normalt Blod ikke indeholder Kreatinin.

Men man kan ikke indrømme Berettigelsen af en saa kategorisk Slutning. Det er et mistænkeligt Forhold, som dog ikke synes at have forstyrret *Behre & Benedict*, at Kaolin kan fjerne kromogene Substanter fra et Eddikesyre Filtrat, men ikke fra et Pikrinsyre Filtrat. Kritikken af dette Forhold skal ogsaa opsættes til *Danielson's* senere refererede Forsøg.

Ved Undersøgelsen af Blod fra Mennesker med nedsat Nyre-funktion eller fra Hunde 2—3 Dage efter Ligatur af Ureteres, finder *Behre & Benedict*, at hvis Blodet indeholder over 4 mgr % Kreatinin, faas en Reduktion paa 20—50 % efter Adsorption til Kaolin, ligesom den kolorimetrisk bestemte Værdi ogsaa kan reduceres ved Kogning med Alkali. Forff. vil dog ikke heraf slutte, at Kreatininet ophobes i Blodet ved nedsat Nyrefunktion, thi »more definite evidence is needed to prove its accumulation in abnormal blood, than one or two nonspecific reactions«. Dette er selvfølgelig en overordentlig farlig Paastand i Betragtning af, at den i lige saa høj Grad rammer de Beviser, som fremfores for Forfatterernes Opfattelse, at Kreatinin ikke findes i Blodet.

Endelig skal anføres, at *Behre & Benedict* har forsøgt at isolere Kreatinin fra Retentionsblod ved Adsorption til *Lloyd's* Reagens og paafølgende Eluering af dette, men med samme negative Resultat, som tidligere *Greenwald & McGuire* opnaaede ved Kaolin Adsorption paa normalt Blod. Det er altid svært at tillægge den Slags negative Resultater afgørende Beviskraft, da det hele afhænger af Metodens Tilstrækkelighed, og den er ikke dokumenteret i ovennævnte Arbejde. Det er da ogsaa senere lykkedes for baade

Gaebler & Keltch, 1928 (70), *Gaebler*, 1929 (66) og *F. Linneweh*, 1935 (128), at renfremstille Kreatininet, ikke blot fra Retentions-blod, men ogsaa fra normalt Blod.

1928 fremkommer *Gaebler & Keltch's* Forsøg (70) med direkte Isolation af Kreatinin fra Blod. Undersøgelserne er baserede paa det Fund, at Kreatinin kan udfældes fra et Pikrinsyre Filtrat ved Tilsætning af Fosforwolframsyre, der danner en Udfældning med Pikrinsyre, hvortil Kreatininet adsorberes. Senere gaar de dog over til at anvende *Lloyd's* Reagens, der giver bedre Resultater.

Først skal refereres nogle meget ejendommelige Forsøg, hvor ovennævnte Isolationsteknik er anvendt paa Filtrater af Retentions Blod før og efter Behandling med Kaolin:

før Kaolin:	12,0	12,5	11,5	15,0	8,1	15,4	14,5	14,7	mgr %
efter :	8,0	7,2	6,3	10,5	2,6	12,5	10,0	8,6	—
corr. Isolation:	7,3	8,9	7,8	10,6	8,0	9,4	10,3	10,4	—

Der er saaledes stadig en betydelig Rest tilbage efter Adsorption med Kaolin. Dette betyder ifølge *Gaebler & Keltch*, at denne kromogene Substans, som altsaa ikke er Kreatinin, ogsaa ophobes i Retentionsblodet samtidig med Ophobningen af Kreatinin. Det er meget bemærkelsesværdigt, at Summen af »efter Kaolin« og »corr. Isolation« stadig giver højere Værdier end »før Kaolin«. Dette kan kun betyde en af to Ting, nemlig, enten at der ved Adsorptionen er dannet Kreatinin eller ogsaa andre kromogene Substanser. Er det sidste Tilfældet, kastes der herigennem et ejendommeligt Lys over *Behre & Benedict's* førnævnte Resultater (Side 32), at Værdierne for »før Kaolin« og »efter Kaolin« var næsten identiske. Thi det var da muligt, at »efter Kaolin« repræsenterede kromogene Substanser, andre end Kreatinin, der var dannede ved selve Proceduren. Desværre blev Kaolinet i disse Forsøg ikke analyseret efter Adsorptionen for muligt Indhold af Kreatinin, en Udeladelse, der maa kaldes skæbnesvanger i Betragtning af det Lys, som *Danielson's* senere refererede Forsøg Side 36 har kastet over Spørgsmaalet.

Gaebler & Keltch analyserer dernæst *normalt* Blod, og ogsaa her lykkes det dem at isolere Kreatinin ved Adsorptions Metoden. Af deres Tal ses saaledes:

før Kaolin:	1,74	1,83	1,69	1,27	2,10	2,10	1,56	1,77	1,97	1,76	mgr %
efter — :	1,50	1,50	1,46	1,04	1,39	1,39	1,40	1,63	1,63	1,62	—
isoleret:	0,47	0,58	0,40	0,37	0,48	0,73	0,45	0,46	0,58	0,47	—

I Modsætning til *Behre & Benedict* finder disse Forfattere alt-saa, at Kaolin virkelig er i Stand til at adsorbere en Substans, der kan isoleres som Kalium-Kreatinin-Pikrat og alt-saa maa op-fattes som Kreatinin. At det ikke er Værdier, der kommer paa Højde med de direkte kolorimetrisk bestemte, maa ikke forundre, thi Metoden er, som det udtrykkelig fremhæves, insufficient. For-fatterne konkluderer da ogsaa, at det normale Indhold af Kreatinin i Blodet efter disse Experimenter maa sættes til omkring $0,9 \text{ mgr}^{\circ} \circ$, alt-saa ikke langt fra de Resultater, man finder med de bedste kolo-rimetriske Metoder. Iovrigt ses ogsaa af det ovennævnte Forsøg, at Behandling med Kaolin ikke reducerer den kolorimetrisk bestemte Værdi saa meget, som man skulde vente efter Mængden af den isolerede Substans at dømme. Hvilket, som i det tidligere nævnte Forsøg, ikke kan tydes anderledes, end at der ved Adsorptionen er dannet kromogen Substans, forskellig fra Kreatinin.

Gaebler & Kelsch's Undersøgelser suppleres af *Gaebler* i 1930 (67). Fra normalt Hundeblood lykkes det at isolere, ved Adsorption til *Lloyd's* Reagens, Kreatinin i Mængder paa 0,49 til 0,71 $\text{mgr}^{\circ} \circ$. Fra forskellige Former af Retention hos Hunde og Mennesker iso-leres indtil 19,9 $\text{mgr}^{\circ} \circ$ Kreatinin. I begge Serier fremstilles Kreati-ninet som Pikrat. I de følgende Forsøg nøjes han dog med en kolorimetrisk Bestemmelse paa Eluatet, da Kontrolundersøgelser godtgor, at der ikke derved begaas nogen Fejl. Ved at anvende denne simplificerede Teknik paa Blod fra normale Hunde, finder han nu, at der kan isoleres fra 0,35 til 0,83 $\text{mgr}^{\circ} \circ$ Kreatinin fra Wolfram-Filtrater, og at der fra Pikrinsyre-Filtrater af samme Blod kan isoleres fra 0,30 til 0,61 $\text{mgr}^{\circ} \circ$ Kreatinin. Hvis Pikrin-syre-Filtraterne først behandles med Kaolin, kan der derimod kun isoleres fra 0,04 til 0,10 $\text{mgr}^{\circ} \circ$ Kreatinin ved Hjælp af *Lloyd's* Rea-gens. Dette kan ifølge *Gaebler* kun betyde, at det Kreatinin — eller Kreatinin-lignende Stof — der adsorberer til *Lloyd's* Reagens for Kaolinbehandlingen, er blevet dannet ved selve Adsorptionen. Denne Tydning forekommer meget tvungen, og er ialtfald ikke ind-lysende. Det forekommer mig mere naturligt at konkludere, at baade *Lloyd's* Reagens og Kaolin har fjernet Kreatinin fra Filtra-tet, hvilket er i Overensstemmelse med, hvad man i Forvejen vidste om disse Stoffer.

Det ejendommelige er nu, at hvis der gøres en direkte kolori-metrisk Bestemmelse paa et Pikrinsyre Filtrat for og efter Behand-ling med Kaolin, faas næsten identiske Tal; alt-saa en smuk Be-

kræftelse paa *Behre & Benedict's* Fund (Side 32), at Kaolin ikke er i Stand til at fjerne nogen kromogen Substans fra Pikrinsyre Filtrater. Det er ejendommeligt — og beklageligt — at *Gaebler*, ligesom i sin Tid *Behre & Benedict*, undlader at prøve, om den anvendte Kaolin alligevel ikke skulde have adsorberet noget Kreatinin, i Stedet for at nøjes med ved en simpel kolorimetrisk Bestemmelse at konstatere, at Filtratet gav samme Værdi før som efter Kaolin Behandlingen. Hvis det havde vist sig, at Kaolinet havde adsorberet Kreatinin, vilde man være blevet nødt til at acceptere den Antagelse, at der ved Kaolin Behandlingen var *dannet* enten Kreatinin, eller en anden kromogen Substans, der kan forvexles dermed. Denne Antagelse blev man jo nødt til at anlage som Forklaring paa det S. 34 af *Gaebler & Keltsch* fundne Fænomen, at der i Retentionsblod kan isoleres næsten ligesaa store Mængder Kreatinin, som den kolorimetriske Bestemmelse angiver, samtidig med at Filtratet beholder sin kromogene Evne næsten ubeskaaret.

Det skal understreges, at *Gaebler* af sine Forsøg drager den Konklusion, at *den* kromogene Substans, som kan fjernes fra Pikrinsyre Filtrater med *Lloyd's* Reagens, maa være *dannet* ved Adsorptionsprocessen. Herved bliver hans Forsøg en Støtte for den af *Behre & Benedict* hævdede Opfattelse, at Kreatinin *ikke* findes i Blodet, medens de ved den nævnte og mere naturlige Tydning bliver en Støtte for den modsatte Paastand.

Til Belysning af det af *Hunter & Campbell*, 1917(104), fundne Forhold, at der i Blodlegemer findes en kromogen Substans, der sandsynligvis ikke er Kreatinin, foretager *Gaebler* sammenlignende Kreatinin Undersøgelser med Adsorptionsmetoden paa Totalblod, Plasma og Blodlegemer med det Resultat, at Kreatinin Koncentrationen findes ens i de tre Medier.

De her nævnte kritiske Undersøgelser er saaledes udelukkende baseret paa en indirekte Paavisning af Kreatinin, og den anvendte Metodik er som fremhævet endda ikke helt sikker mod Kritik. Inden jeg gaar over til at nævne de i de senere Aar fremkomne Forsøg paa en mere direkte Paavisning af Kreatininet, skal jeg dog først nævne nogle Arbejder, der fornylig er fremkommet, og som giver en interessant Korrektion, særlig af *Behre & Benedict's* Resultater.

Haymann, Johnston & Bender (90) viser i 1935, at en ren Pikrinsyreopløsning ved Tilsætning af Alkali udvikler en dybere

Farve, hvis den i Forvejen er rystet med Kaolin. Og hermed er givet en simpel Forklaring paa det af *Behre & Benedict* saa stærkt fremhævede og af *Gaebler & Keltch* bekræftede Forhold, at Kaolin ikke kunde fjerne nogen kromogen Substans fra Blodfiltrater. Forklaringen underbygges yderligere ved disse Forfatteres Paavisning af, at der virkelig kan frigøres Kreatinin-lignende Substans ved Eluering af den til et saadant Forsøg benyttede Kaolin. De fundne Kreatinin Mængder er endda tilstrækkelige, naar man tager Kaolinet's ufuldkomne Adsorptionsevne og Metodens Ufuldkommenhed som Helhed i Betragtning.

Anvendes Triklorreddikesyre-Filtrater i Stedet for Pikrinsyre-Filtrater og Adsorption til det mere effektive *Lloyd's* Reagens i Stedet for til Kaolin, fjernes en Mængde kromogen Substans, der kommer nær opad den direkte kolorimetrisk bestemte. Og den i Filtratet resterende Mængde kromogen Substans plus den til *Lloyd's* Reagens adsorberede Mængde overstiger ikke denne Værdi. Der er altsaa ikke i disse Forsøg noget Holdepunkt for *Gaeblers* Anskuelse, at Kreatinin (eller en lignende Substans) kan dannes ved Blodfiltraters Behandling med *Lloyd's* Reagens.

Gaeblers Forsøg ledte ham som nævnt til den Anskuelse, at der i Retentionsblod, foruden det eventuelle Kreatinin, ophobedes en anden kromogen Substans. Dette bekræftes af *Haymann, Johnston & Bender*, men det ejendommelige er, at de finder en Ophobning af samme Substans i Tilfælde, hvor der kun skulde ventes en Stigning af Kreatinin Indholdet, nemlig efter simpel oral Indgift af Kreatinin. Forfatterne staar undrende overfor dette Fænomen, som i alt Fald ikke skyldes en ufuldstændig Adsorption til *Lloyd's* Reagens. Det maner imidlertid til Forsigtighed med Hensyn til at slutte sig til *Gaeblers* ovennævnte Anskuelse, og i det Hele til en vis Reservation overfor disse »indirekte« Beviser.

Til det andet tunge Bevis, som *Behre & Benedict* fremførte for den Paastand, at normalt Blod ikke indeholdt Kreatinin i paaviselige Mængder, fordi et Blodfiltrat kogt med Alkali stadig beholder sin kromogene Evne, medens en ren Kreatinin Oplosning taber den, skal den tidligere fremsatte Kritik suppleres med nogle Undersøgelser af *Danielson*, 1936 (37), hvor det vises, 1. at Blodfiltrater mister deres kromogene Evne ved Rystning med Kaolin, og 2. at Filtraterne genvinder denne Evne ved Kogning med Alkali. Det er hermed vist, at der ved en saadan Kogning dannes kromogen Substans i omtrent samme Forhold, som der i Forvejen fand-

tes Kreatinin. Hvad der saa har været Modersubstansen til disse kromogene Substanser, har mindre Interesse at faa fastslaaet, da Kogning med Alkali jo ikke indgaar som Led i nogen kolorimetrisk Metode til Bestemmelse af Kreatinin. Det skal dog nævnes, at *Ferro-Luzzi*, 1935 (48), har vist, at de kan dannes ved Kogning med Alkali af Oplosninger af Sukker og Protein-Spaltningsprodukter.

Det er tidligere omtalt, at *Gaebler & Keltsch*, 1928 (70), og *Gaebler*, 1930 (67), har isoleret Kreatinin fra normale Serumfiltrater og fremstillet det krystallinsk som Kreatinin-Pikrat, der er blevet tilstrækkeligt identificeret som saadant. En Renfremstilling af Kreatinin er ogsaa foretaget fra Oxeblood af *F. Linneweh*, 1935 (128), der har benyttet meget store Mængder Filtrat og deraf har fremstillet Kreatininet i en vel identificeret kemisk Forbindelse. Fremgangsmaaden har været den sædvanlige Adsorption til *Lloyd's* Reagens med paafølgende Eluering i et svagt alkalisk Milieu.

Det skulde derfor synes tilstrækkeligt fastslaaet, at normalt Serum indeholder Kreatinin, og det fremgaar endvidere af de refererede Undersøgelser, at det forefindes i Mængder, der ikke ligger meget under de ved *Folin & Wu's* Metode paa Serum bestemte Værdier.

Da det imidlertid stadig er muligt at indvende, at disse Kreatinin Mængder kan være dannet ved Proteinfældningen, skal til Slut nævnes, at det er lykkedes flere Forfattere (*Achard, Lévy & Potop*, 1933 (3), *Gaebler*, 1936 (69), *Danielson*, 1936 (37), og *Ferro-Luzzi*, 1935 (48), at vise, at der i Ultrafiltrater fra normale Blod kan paavises og isoleres Kreatinin i ganske samme Mængder som ved de ovennævnte Isolationsprocedurer paa Fældnings Filtrater.

2. Kreatin i Blodet.

Naar det i foregaaende Afsnit saa indgaaende er diskuteret, hvad der i Blodet bestemmes som Kreatinin, trods det, at Interessen i nærværende Arbejde væsentlig samler sig om Kreatin, saa er Grunden den, at Kreatin bestemmes indirekte som Forskellen mellem to Kreatinin Analyser, nemlig Kreatin = Total Kreatinin ÷ Præformeret Kreatinin, hvor Total Kreatinin bestemmes i Filtratet, efter at eventuelt tilstedeværende Kreatin er omdannet til Kreatinin ved Hjælp af Syre under Varmepaavirkning.

Det er omtalt under Teknikken, at den kolorimetriske Bestemmelse af Præformeret Kreatinin er behæftet med en vis ikke helt uvæsentlig Fejl. Foruden at denne Fejl ogsaa indgaar i Bestemmelsen af Total Kreatinin, kommer der her yderligere den Fejl, som man maa vente kan opstaa ved, at andre Stoffer end Kreatin ved Behandling med Syre i Varme kan omdannes til kromogene Substanser. Kreatin Værdien bliver saaledes en Værdi, som man maa betragte med den største Skepsis, saalænge den bestemmes ved en indirekte og uspecifik kolorimetrisk Metode.

Det var derfor at vente, at Litteraturen bar Præg af denne Skepsis, ikke mindst i Betragtning af den Kritik, der er øvet overfor Bestemmelsen af Kreatinin.

Naar dette praktisk talt ikke har været Tilfældet, har det sandsynligvis sin Forklaring i det Forhold, at man længe før Indførelsen af *Folin's* Metode i 1914 til Bestemmelse af Kreatin i Blodet, lod sine Forestillinger beherske af Teorier (Proteinteorien (S. 60) og Leverteorien (S.82)), der forudsatte Tilstedeværelsen af ikke ubetydelige Mængder Kreatin i Blodet. Naar saa denne Tankegang støttedes af de Resultater, der opnaas ved Anvendelsen af en Metode fremsat med *Folin's* Autoritet, er det forstaaeligt, at der skal svære Grunde til at rokke de saaledes rodfæstede Anskuelser. Dette Forhold maa ogsaa forklare, hvorfor de i det følgende nævnte kritiske Undersøgelser over Blodets Indhold af Kreatin ikke har sat Spor i den senere Litteratur.

Folin's Metode er imidlertid udarbejdet til Anvendelse paa Totalblod, og følgelig er den først og fremmest blevet anvendt hertil, medens det, som tidligere nævnt, er Plasmaets (eller Serums) Indhold af Kreatin, der har den overvejende fysiologiske Interesse.

Tallene i *Hunter's* Kompilationstabel (S. 93) er for Størstedelen bestemt paa Totalblod. Det gælder saaledes *Folin & Denis*, 1914 (60), *Gettler & Baker*, 1916 (75), til Dels *Hunter & Campbell*, 1918 (105), og de lange Serier fra 1917-18 af *Feigl* (46-47). Disse Forfattere, der alle har benyttet *Folin's* Pikrinsyre Fældning paa Totalblod, finder Værdier fra ca. 2 til ca. 10 mgr% med Middelværdier omkring 5 mgr%.

Nu er *Folin's* Metode for det første ikke velegnet til Kreatin Bestemmelse, idet Pikrinsyre ved Opvarmning i Autoklave reagerer med Stoffer i Filtratet under Dannelse af baade farvede og farvelige Stoffer. Dette er vist af flere Forfattere, først og frem-

mest *Wilson & Plass*, 1917 (223), og *Hunter & Campbell*, 1917 (104) og 1918 (105). For det andet giver som nævnt Totalblod langt højere Værdier end Plasma eller Serum, idet Blodlegemerne indeholder rigeligt Kreatin (eller Kreatin-lignende Substans. Det har aldrig været bestemt paa anden Maade end ved den sædvanlige kolorimetriske Metode). Dette Forhold er paapeget af flere Forfattere, først og fremmest af *Hunter & Campbell*, 1918 (105), og det fremgaar smukt af Tabel 15 (Side 28).

Noget lavere Værdier end Pikrinsyre Fældningen giver en Fældning med Eddikesyre i Varme, med hvilken Metode *Beker* (7) i 1913 fandt fra 1,9 til 2,4 mgr⁰/₁₀₀ Total Kreatinin i Hundeblood, 2 mgr⁰/₁₀₀ i Svineblood og 1,9 til 2,7 mgr⁰/₁₀₀ i Oxeblood, altsaa meget lave Kreatin Værdier (Præformet Kreatinin blev ikke bestemt).

Wilson & Plass (223) sammenligner 1917 Resultater opnaaet med *Folin's* Pikrinsyre Metode og med en Eddikesyre-Varme-Aluminiumhydroxyd Fældningsmetode paa Totalblod og Plasma. De finder, at *Folin's* Metode giver alt for høje Værdier i Totalblod, men ganske gode Resultater for Total Kreatinin i Plasma, hvor Resultaterne kun er lidt højere end dem, der opnaas med deres egen Metode. Ved Udregning af Kreatin har de fulgt den ejendommelige Fremgangsmaade at subtrahere Værdier for Præformet Kreatinin fundne med *Folin's* Metode fra Værdier for Total Kreatinin fundne med deres egen Metode, hvilket næppe kan kaldes korrekt. I det følgende gengives deres Tal samt de »korrigerede« Tal, man finder ved alene at holde sig til *Folin's* Metode:

<i>Wilson & Plass:</i>	0	0	0,1	0,5	0,4	0,2	0,9	0,9	1,0	mgr ⁰ / ₁₀₀	
»korrigeret«	:	0,4	0,6	0,8	0,5	0,6	0,5	0,8	0,8	0,9	»

Hverken *Beker* eller *Wilson & Plass* synes at have kontrolleret Effektiviteten af deres Metoder; der er derfor næppe Grund til at studse over, at *Greenwald & McGuire* — der heller ikke har nogen Kontrol — i 1917 (78) med en af dem selv udarbejdet Eddikesyre-Varme-Koagulationsmetode finder Værdier i Totalblod, der afviger fra *Beker's*, idet deres Kreatin Værdier ligger fra 1,4 til 3,7 mgr⁰/₁₀₀.

Folin & Wu's i 1919 indførte Wolframats Fældningsmetode (63, 57) formaar da heller ikke at ændre Opfattelsen af Kreatin Mængden i det normale Blod, thi selv om den giver lavere Kreatinin Værdier end *Folin's* gamle Metode, saa er Undersøgelsesmaterialet stadig Blod. Kun *Wu* (223) følger *Hunter & Campbell's* Raad og giver derfor en interessant Række af Analyser fra normale Indivi-

der. Af hans Tabel (se Tabel 15, Side 28) ses, at de fleste Prover slet ikke indeholder Kreatin i Plasmaet. Kun nogle faa (6—8) af de 20 indeholder mere Kreatin, end der kan forklares som Følge af Forsøgsfejl. Hans Resultater fortjener den allerstørste Opmærksomhed, thi sammen med *Wilson & Plass* og *Hunter & Campbell's* fornævnte Undersøgelser tyder de paa, at Kreatin, saalangt fra at være en væsentlig Bestanddel af Plasmaets Indhold, overhovedet ikke kan betragtes som en normal Plasmabestanddel.

Dette Resultat, der dækker mit Synspunkt, kan ved første Betragtning synes overraskende, fordi det modsiger gangse Anskuelser. Men Spørgsmaalet er, om Kreatinet overhovedet har nogen Funktion i Plasmaet. Det kan naturligvis findes der, tiltort fra exogen Kilde, for Exempel efter Indtagelse af Kod. Men hylder man den Anskuelse, at Organismens Kreatin er dannet i de Organer, hvori det findes — og der er intet, der taler imod denne Opfattelse — saa kan det endogene Kreatin kun komme ind i Plasmaet, naar Kreatin-holdige Væv, hvilket praktisk talt altid vil sige Muskler, bliver Genstand for Nedbrydning. Og dette kan ikke kaldes en fysiologisk Proces, selv om den skulde foregaa meget almindeligt ved en fysiologisk Tilstand som for Exempel Graviditet.

Der er da heller intet, der tyder paa, at Organismen ved en særlig Regulation søger at holde Plasmaets Kreatin Koncentration over et vist Niveau, saaledes som det er Tilfældet med Blodsukkeret. Kun naar Koncentrationen stiger over en vis Grænse, mærker man en Regulation, saaledes som det skal omtales under Tærskelbestemmelsen.

I de senere Aar har der atter været nogen Diskussion om Plasmaets Kreatin Indhold, og flere Forfattere har forsøgt at analysere, hvilke Stoffer det er, som man bestemmer. Det er et ejendommeligt Træk, at disse Undersøgelser langtfra gaar ud paa at benægte Kreatinets Tilstedeværelse i Plasmaet, saadan som det var Tilfældet med Kreatininet, men tværtimod bekræfter, at Kreatinet er en normal Plasma Bestanddel i Modsætning til Kreatininet.

Det gælder Undersøgelser af *Behre & Benedict* 1922 (6), men da disse Forfattere anvender Totalblod, har deres Hævdelse af, at normalt Blod indeholder Kreatin, ingen Interesse i denne Forbindelse. Og deres Hævdelse af, at dette Kreatin er et Affaldsprodukt, fordi det ophobes i Blodet efter dobbeltsidig Nephrectomi, kan naturligvis ikke overbevise, da den fundne Stigning højst sandsyn-

ligt skyldes nedbrudt Muskelvæv. *Gaebler & Keltsch*, 1928 (70), har da heller ikke kunnet bekræfte, at der kommer Stigning i Blodets Kreatin Indhold efter denne Operation. Og som disse Forfattere skriver: »The presence of creatin in normal blood and absence from the urine points to a threshold substance which is being conserved, rather than to a waste product«.

De af *Bohn & Hahn*, 1933 (14), og *Bohn, Fridsam & Hahn*, 1935 (13), offentliggjorte Undersøgelser er lidt vanskelige at tage Stilling til. De beskæftiger sig med Blod, men ikke destomindre finder de meget lave Værdier i normale Tilfælde (under 1 mgr%). De har tildels benyttet *Pinkussen's* Teknik med Trikloredikesyre Fældning. Da denne Teknik er blevet stærkt kritiseret — i Forbindelse med ovennævnte Arbejder af *Zacherl & Lieb*, 1934 (229) — skal der ikke gaas nærmere ind paa *Bohn* og Medarbejderes Resultater. Det skal dog tilføjes som et Kuriosum, at disse Forfattere aabenbart betragter Blodets Kreatin som et Affaldsprodukt, ligesom *Behre & Benedict*.

Folin har i 1934 (58) i en Kritik af *Lieb & Zacherl* ytret sig yderst skeptisk med Hensyn til Værdien af Kreatin Bestemmelse i Blodet. Hans Skepsis er rettet mod selve Analysen, ikke mod dens principielle fysiologiske Betydning. Han slutter med, ret inkonsekvent, at angive en ny Metode til Kreatin Bestemmelse i *Blod*, der i hvert Fald ikke frembyder Fordele fremfor de gamle Metoder.

Jeg vil til Gengæld hævde den Anskuelse, støttet paa foranstaaende litterære Analyse samt paa mine experimentelle Undersøgelser, at Undersøgelse af *Plasmaets* (*Serums*) Kreatin Indhold er i Stand til at give baade paalidelige og interessante Resultater.

KAPITEL III

BESTEMMELSE AF KREATINET'S TÆRSKEL

I *Cushny's* Nyresekretionsteori, som den er formuleret af *Rehberg*, 1926 (166), skelner man mellem Tærskelstoffer, der kan resorberes aktivt fra Glomerulusfiltratet og først viser sig i den færdigdannede Urin, naar Reabsorptionen svigter overfor Glomerulusfiltrationen, samt Ikke-Tærskelstoffer, som ikke resorberes, og derfor altid vil findes i den færdige Urin, naar de findes i Ultrafiltratet, det vil sige i Blodplasmaet; eller for at udtrykke det mere kort: Tærskelstoffer er Stoffer, der kan forekomme i lavere Koncentration i Urin end i Plasmaet.

Til den sidste Gruppe hører de saakaldte Slaggestoffer, saasom Urinstof, Urinsyre og Kreatinin, medens man til Tærskelstofferne regner Nyttestoffer som Glukose og Klor. Udfra en teleologisk Betragtning har man paa Forhaand Grund til at vente, at Nyttestoffer i al Almindelighed vil opføre sig som Tærskelstoffer. Da man nu efter *Fiske & Subbarow's* Opdagelse (49) utvivlsomt faar bekræftet *Folin's* Forestilling (54) om Kreatinet som »a food«, et Nyttestof, bliver den første Opgave at undersøge, om det ogsaa er et Tærskelstof.

Kreatinets Udskillelsesmekanisme synes først at være overvejet af *Wilson & Plass*, 1917 (223), der som nævnt fandt, at Plasmaet ikke indeholdt Kreatin hos voksne Mænd, hvilket fandtes i Overensstemmelse med, at disse ikke havde Kreatinuri. *Wilson & Plass* forestiller sig dog ingen principielt forskellig Ekskretionsmekanisme for Kreatinin og Kreatin, idet de skriver: »The older observations led to the anomalous conclusion that creatine is present in considerable quantities in the blood of man, while little if any normally escapes into the urine, but that under certain slightly abnormal conditions it may be eliminated in considerable quantities«.

Spørgsmaalet bliver Genstand for indgaaende Diskussion og en omend ret overfladisk — experimentel Undersøgelse af *Hunter & Campbell* i 1918 (105), der prøver at sætte Plasmaets Kreatin Indhold hos en Samling normale Mennesker i Relation til Urinens

Indhold af, respektive Mangel af, Kreatin. Selv om en sikker Lovbundethed ikke kan findes, mener de dog, det fremgaar af deres Tal, at der findes Kreatinuri ved Værdier i Plasma over 3,2 mgr⁰/₀ og aldrig ved Værdier under 1,4 mgr⁰/₀, samt at en ringe Stigning i Plasmaet (saa lidt som 0,1 mgr⁰/₀) er tilstrækkelig til at fremkalde en rigelig Kreatinuri. Idet de tager alt muligt Forbehold overfor Kreatin Bestemmelsens Nøjagtighed og fremhæver, at alene de lave Tal maa vække Mistanke, angiver de, at en Tærskel synes at ligge ved 1,6 mgr⁰/₀ Kreatin (0,4 mgr⁰/₀ korrigeret).

Et mere direkte Forsøg paa at bestemme en Tærskel foretages af *Berglund* i 1922 (11). Paa 3 unge normale Mænd foretages en Belastning med 4 g Kreatin givet per os, og Kreatin og Kreatinin bestemmes i Totalblod, Plasma, Blodlegemer og Urin (den anvendte Metode er ikke angivet). Som Eksempel skal hans første Forsøg angives.

Tabel 16.

Berglund's Tabel 4 (11). Tærskel Bestemmelse hos Mr. W., 24 Aar, Vægt 70 kg.

Totalblod		Plasma		Blodlegemer		Urin per Time			
Kreatin	Kreatinin	Kreatin	Kreatinin	Kreatin	Kreatinin	Vol.	Kreatin	Kreatinin	
mgr ⁰ / ₀	mgr ⁰ / ₀	mgr ⁰ / ₀	mgr ⁰ / ₀	mgr ⁰ / ₀	mgr ⁰ / ₀	cc	mgr ⁰ / ₀	mgr ⁰ / ₀	
3,4	1,1	1,9	1,1	4,9	1,1	42	9	73	10 ⁵⁵ a. m.
									11 ⁰⁰ tog 4 gr. Kreatin
3,7	1,0	1,9	1,1	5,7	1,0				11 ⁵² a. m.
						83	0	81	12 ⁰⁰ m.
3,4	1,1	1,9	1,1	5,1	1,1				1 ⁰⁸ p. m.
						288	0	86	1 ¹⁵ p. m.
3,8	1,2	2,3	1,2	5,5	1,2				3 ⁰⁰ p. m.
						44	29	82	3 ⁰⁵ p. m.
3,8	1,1	2,6	1,2	5,3	1,1				4 ³⁵ p. m.
						33	63	87	4 ⁴⁴ p. m.
3,8	1,1	1,9	1,1	6,4	1,1				5 ⁵⁰ p. m.
						28	35	77	6 ⁰⁰ p. m.

Berglund's Forsøg ledsages med følgende Text: »A thorough examination will show, however, that the taking of pure creatin by mouth in doses of 4 g. is sooner or later followed by an increase in the creatin figures of the plasma: the smallest appreciable increase of the creatin in the plasma is accompanied by a creatin output in the urine, and this does occur without any relationship to the absolute height of the »creatin« level. These findings may be summarised thus: There is no reason to assume the

existence of anything like a renal threshold for creatin but there is very much reason to doubt the presence of any creatin at all in the normal plasma of the adult«.

Det er imidlertid umuligt i Tabellen at se nogen Stigning overhovedet af Kreatin Værdierne. Derimod faar man gennem disse Analyser Indtryk af en overordentlig usikker Teknik. Det samme gælder Tallene fra de andre to Belastningsforsøg. Teknikken er netop ved disse Undersøgelser en meget vigtig Sag.

Mærkeligt er desuden det Forhold, at Udskillelsen af Kreatin begynder saa sent efter Indgiften per os. I det citerede Forsøg gives Kreatinet Kl. 11, og først i Urinen fra Perioden 1¹⁵ til 3⁰⁵ findes det første Spor af Kreatin. I de andre to Forsøg gives Kreatinet Kl. 11⁰, resp. Kl. 11⁰⁵, og første Spor af Kreatin findes i Portionerne Kl. 2¹³ til 2³⁹, resp. Kl. 11⁰⁰ til 12⁰⁴. I de tre Tilfælde begynder Udskillelsen altsaa tidligst 2¹⁵ — 1⁰³ og 0 Timer efter Indgiften, senest 1⁰⁵ — 1²⁹ og 0⁵⁹ Timer efter. I alle mine Forsøg er derimod Udskillelsen begyndt 10 til 15 Minutter efter Indgiften. *Berglund's* Resultater er saa afvigende fra mine, at jeg skal afstaa fra at gaa nærmere ind paa dem, især da den anvendte Teknik maa have været meget ufuldkommen. Det skal dog lige nævnes, at intetsteds i hans Arbejde er der givet nogen Begrundelse for den. i ovenfor citerede Konklusion, udtalte Tvivl med Hensyn til Blodets normale Indhold af Kreatin.

Berglund's Arbejde nævnes ikke af senere Forfattere, og ingen synes senere at have gjort Problemet til Genstand for experimentel Undersøgelse. I anden Forbindelse er nævnt *Behre & Benedict* (6) og *Gæbler & Keltch* (70) Stilling til Spørgsmaalet. 1928 bekender *Hunter*¹⁾ sig paany til Troen, at Kreatin Udskillelsen maa være afhængig af en Tærskel, men stadig kun med Støtte i *Hunter & Campbell's* Forsøg fra 1918 (105).

Der skal paa dette Sted nævnes et Forhold, der næsten med Nødvendighed maa medføre den Konklusion, at Kreatinet har en Tærskel. Det er *Folin's* gamle Forsøg fra 1906 (54) og alle de talrige Forsøg, der senere er gjort til Bekræftelse af det af ham fundne Forhold, at først naar der gives en relativt stor Dosis Kreatin, udskilles der en Del i Urinen, medens der ikke udskilles Spor af mindre Doser. Hvis disse mindre Doser Kreatin overhovedet absorberes — og det har ingen ytre Tvivl om — maa man

¹⁾ S. 155.

nødvendigvis konkludere, at der er en Tærskel. At Kreatinet skulde tilbageholdes og destrueres i Leveren, er der, som det senere skal vises, intet, der tyder paa.

Egne Forsøg.

Til Forsogsobjekter valgtes Kaniner, da de er af en saadan Størrelse, at man kan tage et tilstrækkeligt Antal Blodprøver uden Skade for Dyret, og udfra den Betragtning, som ogsaa viste sig at holde Stik, at Kaniner normalt ikke har Kreatin i Urinen.

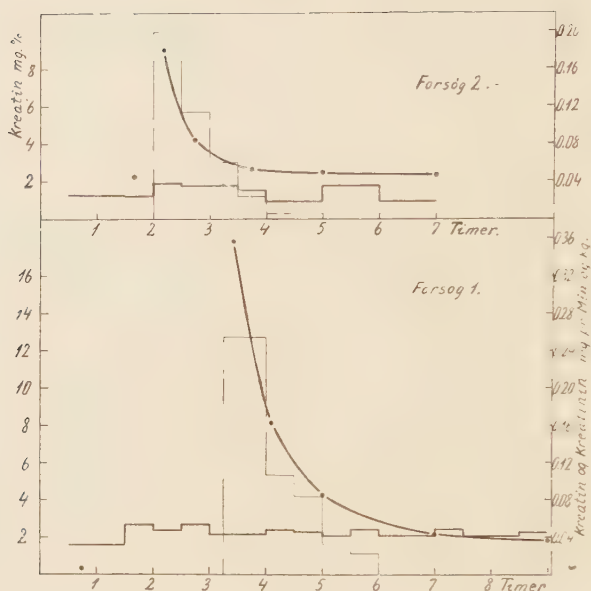
Til Belastningerne er givet Kreatin »Kahlbaum« i en 1 % vandig Opløsning intravenøst. Sædvanlig er givet 40 mgr per kg. Legemsvægt. Det blev forsøgt at give Saltvand subcutant for at holde Diuresen paa en passende Højde, men denne Fremgangsmaade svigtede, idet Saltvandet blot sænkede sig ned i Bugskindet og først blev absorberet flere Timer senere. Jeg gik derfor over til at give Dyrene en Stump Runkelroe med ca. 20 Minutters Mellemrum. De aad den i Reglen omgaaende og vedligeholdte derved en Diurese paa ca. 10 cc per 20 Minutter.

Urinen vandtes ved Katheterisation med et selvlavet Glas-katheter, medens Dyret var spændt op; ved et let Tryk paa Blæren til Slut sikrede jeg mig en fuldstændig Tømning. Som Kontrol paa denne Tømning kan man betragte Kurven for Kreatinin Udskillelsen, idet man kan gaa ud fra, at Kreatin Sekretionen er konstant per Tidsenhed hos samme Dyr. De Svingninger, der fremkommer, er ikke større, end det maa ventes paa Grund af Vanskeligheden ved under disse Omstændigheder at maale Urinmængde og Tid nøjagtigt.

Blodet er taget fra en Ørevene. Af ca. 6 cc Blod lykkes det altid at faa 3 cc Serum, nok til en Analyse.

Der er foretaget 6 af disse Belastningsforsøg paa voksne Kaniner af begge Køn, og de har alle givet det samme Resultat som i de to refererede Forsøg. Se Fig. 8, S. 46, og Tabel 17—18, S. 47—48. Det ses, at der er en tydelig Tærskel, beliggende omkring 2—3 mgr. % Kreatin i Serum.

Der skal her mindes om, at disse første Undersøgelser er foretaget med en primitiv Teknik, saa at Værdierne for Kreatin i Serum er for høje, saaledes som det er omtalt under Teknikken (Side 20). Sandsynligvis ligger Tærskelen omkring 1—1,5 mgr %. En nøjagtigere Fastlæggelse heraf er naturligvis mulig, men uden væsentlig Interesse i denne Sammenhæng, hvor det blot drejer sig



Figur 8. Bestemmelse af Kreatinets Tærskel hos Kanner. Den tynde Trappekurve angiver Kreatin Udskillelsen; den tykke Kreatinin Udskillelsen. Den krumme Linie angiver Kreatin Indholdet i Blodet.

om det principielle, om Kreatin kan betragtes som et Tærskelstof eller ej.

Det vil nu være af Interesse at se, hvorledes Forholdene er hos Mennesker. Jeg har derfor foretaget flere Belastningsforsøg, dels paa mig selv, dels paa Studenter. Ved et enkelt Forsøg er Kreatinet givet intravenøst, men i de øvrige er det givet i vandig Oplosning per os, hvilket naturligvis er mere bekvemt. Der bydes desuden herved en Mulighed for at bestemme Tærskelen baade paa den opadstigende og paa den nedadstigende Gren af Kreatin Kurven, hvorved man kan kompensere for det Forhold, at Kreatin Udskillelsen vil være begyndt i Nyren, før Kreatinet kan konstateres i Blæreurinen, og alligevel vil ophøre for det sidste er forsvundet fra Blæren. Forsøgspersonen har under Forsøgene og 24 Timer for disse været holdt paa kreatinfri Kost, men har ellers været stillet frit med Kosten. For at faa en kraftig Diuresis i Begyndelsen af Forsøget, hvor Kreatin Kurven stiger hastigt, hvorfor det gælder om at faa mange Urinportioner, er der 45 Minutter før Indgiften af Kreatin givet en større Væskemængde, 500-1000 Kubikcentimeter, enten som almindeligt Drikkevand eller som tynd The.

Tabel 17.

Forsøg No. 1.

Hunkanin, Vægt 4,8 kg.

Den $^{26}_{/1}$ 35, Kl. 17¹⁵—17²⁰ gives 200 mgr vandfrit Kreatin, opløst i 20 cc Vand, intravenøst.

Der udskilles atter 80,1 mgr = 40 %.

Serum.

No.	Blodtagning Kl.	Præformeret Kreatinin	Total Kreatinin	Kreatin ¹⁾
		mgr %	mgr %	mgr %
1	14 ⁴⁵	2,82	2,96	0,16
2	17 ²⁵	3,60	19,05	17,80
3	18 ⁰⁵	2,95	9,65	8,05
4	19 ⁰⁰	2,74	6,34	4,20
5	21 ⁰⁰	2,34	4,52	2,09
6	23 ⁰⁰	2,77	4,26	1,79

¹⁾ Beregnet efter Middelværdien af Præformeret Kreatinin (exclusive No. 2)
2,72 mgr %.

Urin.

No.	Blæren tømt Kl.	Urin	Kreatinin		Kreatin Index	Kreatin		Udskilt ialt
				per kg og Minut			per kg og Minut	
		cc	mgr %	mgr		mgr %	mgr	mgr
1	14 ³⁰	7	84,1	0	100	0	0	0
2	15 ⁰⁰	3,5	134,4	0,0325	100,5	0	0	0
3	15 ³⁰	2,5	187,5	0,0325	101	0	0	0
4	16 ⁰⁰	4,0	197,5	0,0545	100	0	0	0
5	16 ³⁰	3,0	226,0	0,047	102,5	0	0	0
6	17 ⁰⁰	4,5	170,0	0,0535	98	0	0	0
7	18 ⁰⁰	4,5	272,0	0,042	487	1220	0,254	45,0
8	18 ³⁰	9,5	64,2	0,042	318	162	0,106	15,5
9	19 ⁰⁰	10,5	72,3	0,048	235	114	0,083	11,9
10	19 ³⁰	7,5	88,5	0,046	159	61	0,032	4,6
11	20 ⁰⁰	11	53,4	0,0406	146	29	0,022	3,1
12	20 ³⁰	26	26,3	0,0475	100	0	0	0
13	21 ⁰⁰	29,5	20,1	0,041	102	0	0	0
14	21 ³⁰	28	24,5	0,0475	99	0	0	0
15	22 ⁰⁰	16	37	0,041	95,5	0	0	0
16	22 ³⁰	22	26,6	0,0406	105	0	0	0
17	23 ⁰⁰	11	60,8	0,0463	96	0	0	0

Tabel 18.

Forsøg No. 2.

Hunkanin, Vægt 3,2 kg.

Den $^{18}/_1$ 35, Kl. 16, gives 100 mgr vandfrigt Kreatin, opløst i 10 cc Vand, intravenøst.

Der udskilles atter 38,3 mgr = 38,3 %.

Serum.

No.	Blodtagning Kl.	Præformeret Kreatinin	Total Kreatinin	Kreatin
		mgr %	mgr %	mgr %
1	15 ⁴⁰	2,35	4,22	2,31
2	16 ¹²	2,37	10,00	9,02
3	16 ⁴⁵	2,89	5,80	4,14
4	17 ⁴⁵	1,78	4,54	2,68
5	19 ⁰⁰	2,02	4,32	2,40
6	21 ⁰⁰	2,00	4,18	2,27

Urin.

No.	Blæren tømt Kl.	Urin	Kreatinin		Kreatin Index	Kreatin		Udskilt ialt
				per kg og Minut			per kg og Minut	
		cc	mgr %	mgr		mgr %	mgr	mgr
1	14 ³⁰	10	61	0	104	0	0	0
2	15 ⁰⁰	1,5	156	0,0247	101	0	0	0
3	15 ³⁰	8	30	0,0250	102	0	0	0
4	16 ⁰⁰	11,5	20	0,0240	95	0	0	0
5	16 ³⁰	6,5	56	0,0378	540	286	0,200	18,60
6	17 ⁰⁰	3	111	0,0347	375	355	0,114	10,65
7	17 ³⁰	4,5	76	0,0356	249	131	0,062	5,88
8	18 ⁰⁰	6	47	0,0300	161	36	0,023	2,17
9	19 ⁰⁰	16	34,5	0,0284	132	12,6	0,011	2,0
10	20 ⁰⁰	19,5	34,6	0,0351	105	0	0	0
11	21 ⁰⁰	11,5	30	0,0175	97,5	0	0	0

Tabel 19.

Forsøg No. 3.

Mand, H. K., 28 Aar, Vægt 68 kg.

Den $^{25/8}$ 35, Kl. 10^{47} , gives 4 g Kreatin (Kahlbaum) = 3,52 g vandfrit Kreatin per os.

Der udskilles atter 0,884 g = 25 %.

Serum.

No.	Blodtagning Kl.	Præformeret Kreatinin	Total Kreatinin	Kreatin
		mgr %	mgr %	mgr %
1	10 ⁰⁰	1,17	1,50	0,38
2	10 ⁴⁹	1,05	1,43	0,44
3	10 ⁵³	1,11	1,33	0,27
4	10 ⁵⁸	1,02	1,76	0,86
5	11 ⁰⁸	1,08	2,14	1,23
6	13 ⁴⁵	1,12	4,92	4,40
7	15 ⁵⁰	1,18	2,78	1,86
8	17 ³⁵	1,11	2,14	1,20

Urin.

No.	Blæren tømt Kl.	Urin	Kreatinin		Kreatin Index	Kreatin		Udskilt ialt
				per kg og Minut			per kg og Minut	
		cc	mgr %	mgr		mgr %	mgr	mgr
1	7 ¹⁰	200	117	0	95,5	0	0	0
2	10 ⁰⁷	192	130	0,0208	103,5	0	0	0
3	10 ⁴⁰	150	31,6	0,0211	99	0	0	0
4	10 ⁴⁶	93	9,65	0,0220	101	0	0	0
5	10 ⁵⁰	77	8,58	0,0242	97	0	0	0
6	10 ⁵⁵	112	8,50	0,028	97,5	0	0	0
7	11 ⁰⁰	98	7,86	0,0227	96	0	0	0
8	11 ⁰⁵	95	7,55	0,0212	102	0	0	0
9	11 ¹⁰	122	7,22	0,0260	114	1,21	0,0044	1,47
10	11 ¹⁵	112	7,55	0,0249	181	7,06	0,0232	7,9
11	13 ⁵⁰	1020	23,7	0,023	352	69,3	0,0670	706
12	14 ¹⁰	32	90,5	0,0213	245	153	0,0360	48,9
13	14 ³⁰	24	133,5	0,0236	207	167	0,0295	40
14	14 ⁵⁰	18	154,4	0,0204	189	160	0,0212	28,6
15	15 ¹⁰	15	164	0,0190	171	134	0,0147	20,1
16	15 ³⁰	15	158	0,0175	150	91,5	0,0100	13,7
17	15 ⁵⁰	18	148,5	0,0197	132	55	0,0073	9,9
18	16 ¹⁰	18	123,5	0,0164	120	28,3	0,0037	5,1
19	16 ³⁰	19	129	0,0181	108	11,8	0,0017	2,2
20	16 ⁵⁰	19	138	0,0192	95	0	0	0
21	17 ¹⁰	16	144,5	0,0171	97	0	0	0
22	17 ³⁰	14	139,5	0,0143	99	0	0	0

Tabel 20.

Forsøg No. 4.

Mand, E. B. O., 24 Aar, Vægt 60 kg.

Den $\frac{7}{9}$ 35, Kl. 9⁵⁷, gives 4 g Kreatin (Kahlbaum) = 3,52 g vand-frit Kreatin per os.

Der udskilles atter 1,158 g = 33 %.

Serum.

No.	Blodtagning Kl.	Præformeret Kreatinin	Total Kreatinin	Kreatin
		mgr %	mgr %	mgr %
1	9 ¹⁵	1,42	2,48	1,23
2	10 ⁰²	1,34	2,19	0,99
3	10 ⁰⁷	1,35	2,44	1,26
4	10 ¹⁷	1,35	4,68	3,86
5	13 ¹⁰	1,46	3,85	2,78
6	14 ²⁴	1,38	2,97	1,84
7	17 ⁰⁰	1,28	2,61	1,54

Urin.

No.	Blæren tømt Kl.	Urin	Kreatinin		Kreatin Index	Kreatin		Udskilt ialt
				per kg og Minut			per kg og Minut	
		cc	mgr %	mgr		mgr %	mgr	mgr
1	10 ⁰⁰	95	11,2	0	99	0	0	0
2	10 ⁰⁵	90	8,0	0,0240	95	0	0	0
3	10 ¹⁰	90	8,18	0,0246	103	0	0	0
4	10 ¹⁵	65	8,1	0,0176	103	0	0	0
5	10 ²⁰	95	7,78	0,0246	143	3,85	0,0123	3,65
6	10 ²⁵	95	8,0	0,0253	285	17,25	0,0546	16,35
7	12 ⁰⁰	1155	11,55	0,0140	593	65,8	0,1335	760
8	13 ¹⁰	190	48,9	0,0322	374	160	0,0725	304
9	14 ⁰⁵	135	51,5	0,0211	167	40	0,0164	54,2
10	14 ²⁰	20	98	0,0218	141	47,2	0,0105	9,4
11	14 ⁴⁰	20	137	0,0228	120	32	0,0053	6,4
12	15 ⁰⁰	28	98,6	0,0230	112	13,35	0,0031	3,8
13	15 ²⁰	95	25,9	0,0205	96	0	0	0
14	15 ⁴⁰	120	18,2	0,0182	97	0	0	0
15	16 ⁰⁰	72	35,5	0,0213	104	0	0	0
16	16 ²⁰	42	57,3	0,0200	98	0	0	0
17	16 ⁴⁰	65	34,6	0,0188	102	0	0	0
18	17 ⁰⁰	20	92,5	0,0154	101	0	0	0

Tabel 21.

Forsøg No. 5.

Mand, A. T., 32 Aar, Vægt 67 kg.

Den $13\frac{1}{2}$ 35, Kl. 11, gives 5 g Kreatin (Kahlbaum) = 4,39 g vandfrit Kreatin per os.

Der udskilles atter 1,203 g = 27 %.

Serum.

No.	Blodtagning Kl.	Præformeret Kreatinin	Total Kreatinin	Kreatin
		mgr $\frac{0}{100}$	mgr $\frac{0}{100}$	mgr $\frac{0}{100}$
1	10 ⁴⁵	1,39	2,24	1,03
2	11 ⁰⁵	1,37	2,28	1,08
3	11 ¹⁵	1,31	3,54	2,54
4	11 ²⁴	1,38	8,04	7,76
5	11 ⁴⁵	1,48	13,50	14,00
6	12 ²⁰	1,39	10,81	11,00
7	13 ¹⁰	1,37	7,66	7,30
8	14 ²⁰	1,33	4,86	4,07
9	15 ²⁴	1,30	3,14	2,08
10	17 ⁰⁰	1,27	2,26	1,06
11	18 ³⁵	1,30	2,10	0,87

Urin.

No.	Blæren tømt Kl.	Urin	Kreatinin		Kreatin Index	Kreatin		Udskilt ialt
				per kg og Minut			per kg og Minut	
	8 ¹³	cc	mgr $\frac{0}{100}$	mgr		mgr $\frac{0}{100}$	mgr	mgr
1	11 ⁰⁰	98	261	0,0229	102,5	0	0	0
2	11 ¹⁰	10	201,5	0,0305	99	0	0	0
3	11 ²⁰	10,5	174	0,0277	100,5	0	0	0
4	11 ³⁰	13	149	0,0294	242	244	0,048	31,7
5	11 ⁴⁰	16,5	131	0,0328	424	493	0,123	81,4
6	12 ⁰⁰	35	125	0,0331	514	600	0,159	210
7	13 ⁰⁰	100	141	0,0356	396	486	0,109	486
8	14 ⁰⁰	88	146	0,0325	298	325	0,074	295
9	14 ²⁰	22	192	0,0320	187	207	0,0345	45,6
10	14 ⁴⁰	21,5	201	0,0327	164	148	0,0241	31,8
11	15 ⁰⁰	16,5	226,5	0,0284	139	102	0,013	16,8
12	15 ²⁰	21	216	0,0344	108	20	0,0032	4,2
13	15 ⁵¹	28	208	0,0285	97	0	0	0
14	16 ¹⁰	16	220	0,0281	95	0	0	0
15	16 ³⁰	16,5	217,5	0,0272	102	0	0	0
16	16 ⁵⁰	12,5	245	0,0232	101	0	0	0
17	17 ³⁰	20	244	0,0185	100	0	0	0
18	18 ²⁰	35	259	0,0275	99	0	0	0
19	19 ⁵⁵	60	277,5	0,0265	96,5	0	9	0

Tabel 22.

Forsøg No. 6.

Kvinde, M. B., 21 Aar, Vægt 60 kg.

Den $\frac{1}{10}$ 35, Kl. 9⁴⁵, gives 3 g Kreatin (Kahlbaum) = 2,63 g vandfrit Kreatin per os.

Der udskilles atter 0,783 g = 29,7 %.

Serum.

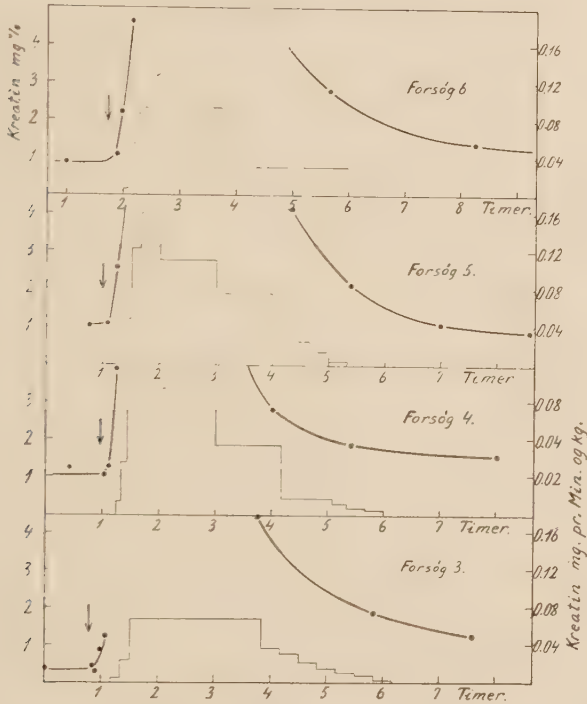
No.	Blodtagning Kl.	Præformeret Kreatinin	Total Kreatinin	Kreatin
		mgr %	mgr %	mgr %
1	9 ⁰⁰	1,26	2,01	0,87
2	9 ⁵⁴	1,27	2,18	1,06
3	9 ⁵⁹	1,39	3,29	2,20
4	10 ¹⁰	1,32	5,32	4,64
5	10 ¹⁸	1,34	7,66	7,33
6	13 ⁴⁰	1,40	3,80	2,78
7	16 ¹⁶	1,29	2,48	1,38
8	10 ¹⁵ 2/ ₁₀	1,29	1,86	0,67
9	14 ³⁰	1,14	1,72	0,66
10	10 ³⁰ 3/ ₁₀	1,17	1,78	0,71
11	16 ⁴⁰	1,32	1,75	0,50

Urin.

No.	Blæren tomt Kl.	Urin	Kreatinin		Kreatin Index	Kreatin		Udskilt ialt
				per kg og Minut			per kg og Minut	
		cc	mgr %	mgr		mgr %	mgr	mgr
1	9 ⁰⁵							
2	9 ³⁰	60	38,8	0,0155	97	0	0	0
3	9 ⁴⁰	100	10,2	0,0170	102	0	0	0
4	9 ⁵⁰	112	8,45	0,0158	102	0	0	0
5	9 ⁵⁵	55	7,45	0,0137	101	0	0	0
6	10 ⁰⁰	40	8,06	0,0107	100	0	0	0
7	10 ⁰⁵	68	6,43	0,0123	134	2,53	0,006	1,7
8	10 ¹⁰	63	7,17	0,0151	281	15,1	0,032	9,5
9	10 ¹⁵	65	6,26	0,0135	440	24,5	0,054	16,2
10	10 ²⁰	70	6,12	0,0143	618	36,9	0,086	25,7
11	11 ⁴⁵	480	15,1	0,0142	662	98,7	0,093	474
12	14 ⁰⁰	120	107	0,0158	233	164,5	0,030	155,5
13	16 ¹⁰	60	209	0,0174	102	0	0	0
14	18 ²⁰	70	170	0,0152	100,5	0	0	0
15	22 ⁰⁰	285	85,3	0,0184	101,5	0	0	0
16	8 ²⁰ 2/ ₁₀	170	297	0,0136	98,5	0	0	0
17	14 ¹⁰	180	151	0,0130	102	0	0	0
18	16 ⁴⁰	180	94,6	0,0189	104	0	0	0
19	0 ¹⁵ 3/ ₁₀	500	81,7	0,0159	105	0	0	0

Det er herved altid lykkedes at faa en saa rigelig Diurese, at Forsøgspersonen med Lethed har kunnet lade en betydelig Urinportion hvert 5te Minut.

Der er som Regel givet 40—60 mgr Kreatin per kg Legemsvægt. Herved har jeg altid faaet en udtalt og passende langvarig Kreatinuri baade hos Mænd og Kvinder.



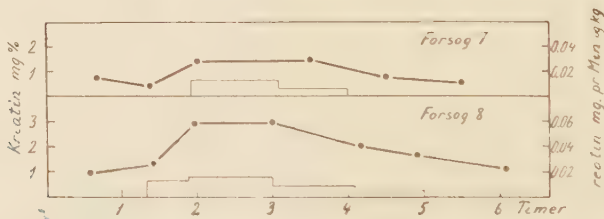
Figur 9. Bestemmelse af Kreatinets Tærskel hos Mennesker, efter Indgift af rent Kreatin. Trappekurven angiver Kreatin Udskillelsen, den tykke Linie Kreatin Koncentrationen i Serum og Pilen Tidspunktet for Kreatin Indgiften.

Blodet er taget ved Punktur af vena cubitalis.

En Betragtning af disse Kurver viser saaledes, at ligesom det var Tilfældet hos Kaniner, er det ogsaa hos Mænd og Kvinder, at Kreatin først udskilles i Urinen, naar Koncentrationen i Plasma (Serum) overskrider en Tærskel, der i disse Forsøg ligger mellem 1 og 1,5 mgr %. Man kan maaske nok i Begyndelsen nære Betænkelighed ved at fastslaa en saa lav Tærskel i Betragtning af, at

Glukosens Tærskel ligger ved 180 mgr % og Chlorets ved 375 mgr %. Man maa nemlig erindre, at baade Præformeret og Total Kreatinin bestemmes ved en uspecifik Farvereaktion, og den ringe Forskel (1—1,5 mgr %) mellem de to Bestemmelser kunde godt tænkes at hidrore fra, at der ved Omdannelsen af Kreatin ogsaa dannes andre kromogene Kreatinin Stoffer, der altsaa vil skuffe som Kreatin (Side 38). En direkte Afgørelse af dette Forhold er ikke forsøgt, men der er et Forhold, der virkelig tyder paa, at det er Kreatin, man har med at gøre, et Forhold, der genfindes ved alle Tærskelkurverne, nemlig, at Kreatinkurven vedbliver at falde langsomt, efter at Tærskelen er passeret. Dette Forhold passer ikke med den Antagelse, at Kreatin Kurven under Tærskelen repræsenterer uspecifikke Stoffer, thi var det saadan, maatte man vente at faa et vandret Forløb; der er jo ingen Grund til at tro, at disse formodede Stoffers Koncentration skulde stige, fordi der passerer Kreatin over i Blodet.

Teoretisk skulde man naturligvis vente at faa bestemt samme Tærskel paa den opadstigende Gren af Kreatin Kurven som paa den nedadstigende, men paa Grund af disse Grenes forskellige Stejlhed i Forbindelse med den for nævnte Vanskelighed faar man faktisk stadig en højere Værdi paa den opadstigende Gren end paa den nedadstigende. Nogle Forsøg med Indtagelse af Kod per os, som har Interesse i anden Forbindelse, er anlagt som Belast-



Figur 10. Bestemmelse af Kreatinets Tærskel hos Mennesker, efter Indtagelse af Kod. Tynd Linie Kreatin Udskillelse. Tyk Linie Kreatin Koncentration i Serum.

ningsforsøg, og her faar man da en meget langsommere Stigning, end ved Belastning med rent Kreatin. Men Resultatet er stadig principielt det samme: en Tærskel omkring 1 $\frac{1}{4}$ mgr %.

Vil man yderligere sikre sig, at det virkelig drejer sig om en Tærskel og ikke om en Fejltydning paa Grund af fornævnte Vanskelighed, kunde man tænke sig at lamme Reabsorptionen ved at give Phlorhizin eller Cyanid. Faktisk beskrives der Kreatinuri efter

Tabel 23.

Forsøg No. 7.

Mand, A. T., 32 Aar, Vægt 65 kg.

Den $^{18/6}$ 35, Kl. 13—13²⁰, spises 280 g let ristet Oxefilet, der skønnes at indeholde 1,12 g Kreatin.

Der udskilles i Urinen 0,079 g Kreatin.

Serum.

No.	Blodtagning Kl.	Præformet Kreatinin	Total Kreatinin	Kreatin
		mgr %	mgr %	mgr %
1	12 ⁴⁰	1,87	2,43	0,68
2	13 ²⁵	1,96	2,27	0,38
3	14 ⁰⁰	1,98	3,15	1,39
4	15 ³⁰	1,90	3,13	1,44
5	16 ³⁰	1,69	2,34	0,78
6	17 ³⁰	1,60	2,05	0,54

Urin.

No.	Blæren tømt Kl.	Urin	Kreatinin		Kreatin Index	Kreatin		Udskilt ialt
				per kg og Minut			per kg og Minut	
		cc	mgr %	mgr		mgr %	mgr	mgr
1	9 ⁰⁵							
2	12 ⁵⁰	137	240	0,0196	103	0	0	0
3	13 ²⁰	16	246	0,0198	99	0	0	0
4	13 ⁵⁵	35	182	0,0276	102	0	0	0
5	15 ⁰⁵	182	79	0,0312	134	31,1	0,0124	56,5
6	16 ⁰⁰	145	70	0,0281	119	15,4	0,0062	22,3
7	17 ⁰⁰	50	205	0,0259	103	0	0	0
8	18 ⁰⁸	75	155	0,0259	100	0	0	0

Phlorhizin Forgiftning, men det kan ikke udelukkes, at det skyldes en større Tilførsel af Kreatin til Blodet paa Grund af en toxisk Frigørelse af Kreatin fra Musklerne, saaledes som man ser ved andre toksiske Paavirkninger af disse, for Exempel under Feber eller ved Phosfor Forgiftning. Det vilde da være nødvendigt at prøve Forholdet paa en isoleret Nyre. Dette har jeg imidlertid ikke forsøgt.

Tabel 24.

Forsøg No. 8.

Mand, A. T., 32 Aar, Vægt 65 kg.

Den $21/6$ 35, Kl. 12⁴⁵—13²⁰, spises 500 g let ristet Oxefilet, der skønnes at indeholde 2 g Kreatin.

Der udskilles i Urinen 0,157 g Kreatin.

Serum.

No.	Blodtagning Kl.	Præformeret Kreatinin	Total Kreatinin	Kreatin
		mgr %	mgr %	mgr %
1	12 ³⁵	1,64	2,47	0,95
2	13 ²⁵	1,66	2,79	1,31
3	13 ⁵⁸	1,71	4,14	2,83
4	15 ⁰⁰	1,78	4,22	2,85
5	16 ¹⁰	1,76	3,49	2,00
6	16 ⁵⁵	1,76	3,17	1,62
7	18 ⁰⁵	1,69	2,66	1,13

Urin.

No.	Blæren tømt Kl.	Urin	Kreatinin		Kreatin Index	Kreatin		Udskilt ialt
				per kg og Minut			per kg og Minut	
		cc	mgr %	mgr		mgr %	mgr	mgr
1	7 ⁰⁰							
2	12 ³⁰	117	394	0,0215	97	0	0	0
3	13 ²⁰	21,5	332	0,0220	98	0	0	0
4	13 ⁵³	20	282	0,0263	126	85	0,0129	28,8
5	15 ⁰⁰	45	272	0,0280	149	155	0,0154	70
6	16 ⁰⁵	50	240	0,0285	128	78	0,0088	38,7
7	17 ⁰⁰	48	211	0,0280	116,5	40,5	0,0053	19,8
8	18 ⁰⁰	50	203	0,0240	99	0	0	0
9	21 ⁰⁰	154	205	0,0257	104	0	0	0

KAPITEL IV

HISTORISK REDEGØRELSE FOR DE FORSKELLIGE TEORIER OM KREATINET OG KREATININETS FYSIOLOGI

1. Folin's Kreatinin Teori og Kreatinin Koefficienten.

Paa Basis af 16 Stofskifteforsøg paa forskellige normale Mænd, omfattende Analyser af 163 Døgnportioner Urin, finder *Folin* i 1905 (51), at den totale Udskillelse af Kreatinin paa en kødfri Diæt er konstant for samme Individ, forskellig for forskellige Individer, men fuldstændig uafhængig af kvantitative Forandringer i den totale Udskillelse af Kvælstof.

Den vigtigste Faktor, der bestemmer Kreatinin Udskillelsen, synes at være Individets Vægt, omend der ikke synes at være noget konstant Forhold mellem de to Ting, idet fede Personer udskiller mindre Kreatinin per Kilo end magre (fede gennemsnitlig 20 mgr Kreatinin per kg Legemsvægt per Døgn, magre 25 mgr).

Denne konstante Kreatinin Udskillelse bliver, sammen med Udskillelsen af Neutralsvovl og — i mindre Grad — Urinsyre og Æthersvovlsyre, det Grundlag, hvorpaa *Folin*, 1905 (53), opbygger sin Protein Stofskifteteori, der gaar ud paa, at der er en fundamental Adskillelse mellem »det endogene Proteinstofskifte« (»tissue katabolism«), der repræsenteres af ovennævnte Stoffer, og det »exogene Proteinstofskifte«, der særlig karakteriseres af Urinstofdannelsen, en Teori, der paa Grund af sine klare Begreber siden har faaet stor praktisk Betydning.

Folin's to vigtige Opdagelser med Hensyn til Kreatininets Fysiologi, at Kreatinin Udskillelsen er konstant hos samme Individ fra Dag til Dag, og at Udskillelsen er uafhængig af Protein Om-sætningen, er siden blevet bekræftet af mange andre Undersøgere og maa derfor betragtes som en Kendsgerning.

Som Illustration skal henvises til Tabel 25, Side 58—59, der viser de klassiske Undersøgelser og nogle nyere.

Disse Resultater er siden blevet bekræftet ved Undersøgelser paa adskillige Pattedyrarter. Ogsaa her er Kreatinin Udskillelsen

Tabel 25. Kreatinin Udskillelsens Konstans fra Dag til Dag hos normale voksne Mænd, der anført, har Forsøgspersonerne præsteret sædvanligt Arbejde (Laboratoriearbejde)

Forfatter	Køn	Vægt	Middel Udskillelse	k	Daglig Udskillelse				
					1	2	3	4	5
		kg	g	mgr	g	g	g	g	g
Folin, 1905 (52)	M	57,5	1,18	20,6	1,27 ⁶ + 8	1,13 ⁶ ÷ 4,5	1,28 ⁶ + 8	1,27 ⁶ + 7,4	1,11 ⁶ ÷ 6,5
—	M	65	1,49	23,0	1,58 ⁷ + 6	1,66 ⁷ + 11	1,49 ⁷ 0	1,38 ⁶ ÷ 7,5	1,39 ⁶ ÷ 6,5
—	M	86,5	1,57	18,2	1,63 ⁷ + 4	1,57 ⁷ 0	1,58 ⁷ - 0,6	1,37 ⁶ ÷ 13,5	1,49 ⁶ ÷ 5
—	M	56	1,14	20,4	1,11 ⁷ ÷ 2,5	1,05 ⁷ ÷ 8	1,16 ⁷ + 2	1,12 ⁷ ÷ 2	1,17 ⁶ + 2,5
—	M	70	1,36	19,5	1,48 ⁷ + 9	1,32 ⁷ ÷ 3	1,31 ⁷ ÷ 3,6	1,43 ⁷ - 5	1,29 ⁶ ÷ 5
Van Hoogenhuijse og Verploegh 1905 (97)	M		2,17		2,07 ÷ 4,5	2,00 ÷ 8	1,82 ÷ 16	1,93 ¹ ÷ 11	2,04 ÷ 6
—	M		2,00		1,86 ÷ 7	1,94 ÷ 3	1,96 ÷ 2	1,96 ¹ ÷ 2,5	1,97 ÷ 1,5
Closson, 1906 (34)	M	57	1,10	19,3	1,09 ÷ 1	1,05 ÷ 5	1,12 + 2	1,14 + 4	1,08 ÷ 2
—	M	58	0,84	14,5	0,89 + 5	0,81 ÷ 3,5	0,82 ÷ 2,5	0,90 + 7	0,95 + 13
Klercker 1907 (112)	M	90	1,85	20,5	1,92 ⁶ + 3,5	1,95 ⁶ + 5,5	1,78 ⁶ ÷ 4	1,88 ⁶ + 1,5	1,82 ⁶ ÷ 2
Shaffer, 1908 (190)	M	58	1,28	22,1	1,45 ⁴ + 13	1,24 ³ + 3	1,32 ⁴ + 3	1,21 ⁴ ÷ 5,5	1,28 ⁴ 0
—	M	68	1,58	23,2	1,76 ² + 11,4	1,63 ² + 3	1,62 ² + 2,5	1,58 ² 0	1,57 ² ÷ 0,7
samme Person fortsat fra 19. til 25. D									
Rose, Dimmitt og Bartlett, 1918 (172)	K	55	1,17	21,2	1,13 ⁶ ÷ 3	1,17 ⁶ + 0,5	1,15 ⁶ ÷ 1,5	1,20 ⁶ + 3	1,12 ⁶ ÷ 4
—	K	58	1,05	18,1	1,14 ⁶ + 8,4	1,12 ⁶ + 6,5	1,15 ⁶ + 9,4	1,06 ⁶ + 1	1,07 ⁶ + 1,6
—	M	62	1,61	26,0	1,64 ⁸ + 2	1,65 ⁸ + 2,5	1,58 ⁶ ÷ 2	1,61 ⁶ 0	1,64 ⁶ + 2
—	M	67	1,61	24,0	1,67 ⁶ + 3,8	1,73 ⁵ + 7,5	1,58 ⁶ ÷ 2	1,52 ⁶ ÷ 5,5	1,54 ⁶ ÷ 4,3

¹ Muskelarbejde.² Hvileperiode, tildels Sengeleje.³ Moderat Muskelarbejde (Laboratoriearbejde)

tr, trods Variation af Muskularbejde og Protein i Kosten. Hvor intet andet Tabel 25.
ejde), og Kosten har været Protein-fattig og kødfri.

creatinin samt den procentiske Afvigelse fra Middelværdien

	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
26 ⁶ 14	1,22 ⁶ + 4	1,22 ⁶ + 3	1,27 ⁶ + 7								
33 ⁶ 11	1,51 ⁶ + 1,5	1,47 ⁶ ÷ 1,5	1,48 ⁶ ÷ 0,7	1,48 ⁶ ÷ 0,7	1,60 ⁶ + 7,5	1,57 ⁶ + 5,3	1,60 ⁷ + 7,5				
43 ⁶ 9	1,58 ⁶ + 0,6	1,61 ⁶ + 2,5	1,60 ⁶ + 2	1,65 ⁷ + 5	1,58 ⁷ + 0,6						
76 ⁶ 6	1,09 ⁶ ÷ 4,5	1,17 ⁶ + 2,5	1,21 ⁶ + 0,6	1,13 ⁶ ÷ 1	1,19 ⁷ + 4,5	1,22 ⁷ + 7					
86 ⁶ 6	1,37 ⁶ + 0,6	1,31 ⁶ ÷ 3,6	1,44 ⁶ + 6	1,37 ⁶ ÷ 0,6	1,32 ⁷ ÷ 3	1,43 ⁷ + 5					
13 ⁶ 2	2,11 ÷ 3	2,33 ¹ + 12,5	2,11 ÷ 3	2,26 + 4	2,20 + 1,4	2,27 + 4,5	2,19 ¹ + 1	2,01 ÷ 7,5	2,09 ÷ 3,8	2,40 + 10,5	
5 ⁶ 2,5	1,97 ÷ 1,5	2,06 ¹ + 3	2,04 + 2	1,90 ÷ 5	2,08 + 4	2,16 + 8	2,04 ¹ + 2	1,97 ÷ 1,5	1,87 ÷ 6,5	2,10 + 5	1,95 ÷ 2,5
10 ⁶ 9	1,11 + 1	1,11 + 1	1,09 ÷ 1	1,19 + 8,5	1,11 + 1	1,08 ÷ 2	1,09 ÷ 1				
4 ⁶ 12	0,80 ÷ 5										
94 ⁷ 5	1,93 ⁷ + 4	1,71 ⁷ ÷ 7,5	1,76 ⁷ ÷ 5	1,78 ⁷ ÷ 4	1,88 ⁷ + 1,5						
98 ⁸ 9	1,30 ⁸ + 1,5	1,23 ² ÷ 4	1,26 ² ÷ 1,5								
56 ⁸ 1,4	1,62 ⁸ + 2,5	1,54 ⁸ ÷ 2,5	1,75 ⁸ + 10,6	1,63 ⁸ + 3	1,74 ⁴ + 10	1,61 ⁴ + 2	1,45 ⁴ ÷ 8,2	1,39 ⁴ ÷ 12	1,64 ^{3, 5} + 3,6	1,51 ^{3, 5} ÷ 4,5	1,68 ^{3, 5} + 6,3
					1,57 ^{3, 5} ÷ 0,7	1,61 ^{3, 5} + 2	1,67 ^{3, 5} + 5,6	1,74 ^{3, 5} + 10	1,58 ^{3, 5} 0	1,74 ^{3, 5} + 10	1,67 ^{3, 5} + 5,6
22 ⁷ 4,5	1,17 ⁷ + 0,5	1,17 ⁷ + 0,5	1,14 ⁷ ÷ 2,2	1,22 ⁷ + 4,5	1,18 ⁶ + 1	1,18 ⁶ + 1	1,15 ⁶ ÷ 1,5				
90 ⁷ 5	0,98 ⁷ ÷ 7	1,02 ⁷ ÷ 3	1,05 ⁷ 0	0,99 ⁶ ÷ 6	1,08 ⁶ + 2,6	1,06 ⁶ + 1					
51 ⁷ 9	1,55 ⁷ ÷ 3,8	1,55 ⁷ ÷ 3,8	1,62 ⁷ + 0,6	1,62 ⁶ + 0,6	1,67 ⁶ + 3,8	1,54 ⁶ ÷ 4,3					
52 ⁷ 0,6	1,52 ⁷ ÷ 5,5	1,63 ⁷ + 1,3	1,64 ⁷ + 2	1,56 ⁶ ÷ 3	1,58 ⁶ ÷ 2	1,55 ⁶ ÷ 3,8					

⁴ Strengt Muskularbejde.

⁵ Protein-rig Kost + Kød.

⁶ Protein-fattig Kost.

⁷ Protein-rig Kost.

fra Dag til Dag en konstant Størrelse. Endvidere er Kreatinin Koefficienten underkastet meget smaa Variationer fra Art til Art. Middeltallet er som hos Mennesker 20 til 25 Milligram med Ydergrænser 15 og 40 Milligram. Dette interessante Forhold skal omtales senere i anden Forbindelse (se Side 73).

Medens *Folin* beregner Kvotienten: daglig Kreatinin Udskillelse per Kilo Legemsvægt, saa indfører *Shaffer* (190) i Stedet, for at kunne foretage Sammenligninger mellem Urinens forskellige kvælstofholdige Bestanddele, Kreatinin *Kvælstof* i denne Formel og kalder den Kreatinin Koefficienten. Men da Kreatinin Udskillelsen jo netop er uafhængig af disse Komponenter, forekommer det mig ulogisk at opretholde denne Definition, der da ogsaa væsentlig kun er gængs i Amerika, og i dette Arbejde skal derfor Kreatinin Koefficienten udtrykkes med *Folin's* Formel og kaldes k^1).

Van Hoogenhuijze & Verploegh, 1905 (97), *Closson*, 1906 (34), og *Klercker*, 1907 (112), har undersøgt Kreatinin Udskillelsens Afhængighed af Døgnet's Timer og fundet Svingningerne lidt større end fra Dag til Dag, men ellers i det væsentlige konstante Forhold. Der er senere fremkommet Undersøgelser, der skal demonstrere særlige Maxima og Minima i Døgnet's Lob, men dels er der ikke Overensstemmelse mellem de forskellige Forfattere, dels synes der, som fremhævet af *Simpson*, 1924 (193), at være en Tendens til, at de store Udsving forekommer samtidig med de smaa Urinportioner, hvorfor det er mest rimeligt at gaa ud fra, at Svingningerne skyldes »Diuresefejl«. De Svingninger, der findes i mine Tærskel Forsøg, kan dels forklares paa samme Maade, dels som en Følge af Vanskeligheden ved i saadanne Forsøg at afgrænse snævre Tidsrum nøjagtigt. I andre Undersøgelser, der senere skal meddeles, forudsætter jeg, at Kreatinin Udskillelsen er konstant fra Time til Time, hvorefter det er muligt ved Undersøgelse af en enkelt Urinportion at beregne Kreatinin Udskillelsen for et helt Døgn.

2. Protein Teorien.

1906 fremkommer *Folin's* (54) berømte Forsøg, der viser den fundamentale Forskel, der i Fysiologien bestaar mellem Kreatin og Kreatinin. Medens per os indgivet Kreatinin udskilles praktisk

¹⁾ I dette Arbejde er »k« hidtil anvendt som Symbol for Extinctions Koefficienten. I det følgende vil »k« udelukkende blive anvendt som ovenfor defineret.

talt kvantitativt i Urinen som Kreatinin, saa forholder Kreatinet sig ganske anderledes. Smaa Mængder udskilles ikke i Urinen, hverken som Kreatin eller Kreatinin eller som andre kvælstofholdige Produkter; først naar større Mængder gives, udskilles en Del i Urinen som Kreatin, medens der stadig ikke kan gøres Rede for Størsteparten.

Hermed maa den Anskuelse falde, at Kreatinet er et Affaldsprodukt. Medens denne Rolle stadig tilfalder Kreatininet, saa opfører Kreatinet sig principielt anderledes, nemlig som et Nyttestof, »a food«. Imidlertid kan han ikke anvende denne Betegnelse i dens fulde Betydning, da der dog, ved Indgift af store Doser, atter udskilles en Del i Urinen. Han undersøger, om Kreatin Udskillelsen — i Modsætning til Kreatinin Udskillelsen — kan sættes i Relation til Protein Omsætningen, og finder, at medens der ved lave Protein Balancer (paa Stivelse-Fløde Diæt) udskilles cirka 20 Procent af den indgivne Dose paa 5—6 Gram Kreatin, saa udskilles paa en Kvælstof-rig Diæt (bestaaende af Æg, Fløde og Mælk) 36 Procent Kreatin i Urinen, og paa en endnu Kvælstof-rigere Diæt 54 Procent. Af disse Forsøg sluttes, at Kreatin Udskillelsen er afhængig af Fødens Kvælstof Indhold, og i mere udvidet Betydning, at Kreatin Stofskiftet staar i Relation til Protein Stofskiftet.

For at bringe det fundne Resultat i Overensstemmelse med sin Teori om endogent og exogent Protein Stofskifte, fremsætter han følgende: »..... it is possible that the nitrogenous substances which serve to maintain the nitrogen equilibrium in the living tissues are special products which do not easily take part in the urea forming processes. Kreatin may be one such product, is therefore retained in the general tissues, and consequently we find the muscles rich in kreatin. When the organism is daily supplied with an abundance of protein it may then be preparing as much kreatin as is needed for the maintenance of its normal supply. The kreatin given with the food is consequently not absorbed and retained by the muscles to the same extend as when the food contains an insufficient supply of protein«.

Det skal indvendes, at *Folin's* ovennævnte Materiale ikke tillader den Konklusion — som hidtil har staaet uimodsagt — at Kreatin Udskillelsens Størrelse er afhængig af Protein Mængden i Føden. Dels er Tallene i de to Grupper (3 mod 2) for smaa, dels er Tallene i den første Gruppe med lav Protein Diæt fundne paa

en Sygeplejer i et Sindssygehospital, formodentlig en kraftig, muskuløs Person, medens Tallene i den sidste Gruppe med høj Protein Diæt stammer henholdsvis fra en Læge og en Stenograf, Mænd der sandsynligvis er noget mindre muskuløse. Som det senere skal omtales, deponeres det indgivne Kreatin delvis i Musklerne, hvorfor disses Masse bliver af afgørende Betydning for, hvor meget der deponeres, og hvor meget der atter udskilles.

Klercker's Undersøgelser, 1907 (112) er, uafhængige af *Folin*, en udmærket Bekræftelse af dennes vigtigste Resultater. Paa Grund af Vanskeligheden ved at fremstille rent Kreatin og Kreatinin, har han givet en Blanding af begge i Form af Liebig's Kodextrakt. Han finder Kreatin Udskillelsen ganske uafhængig af Fødens Protein Indhold og praktisk talt konstant fra Dag til Dag (Selvforsøg). Exogent tilført Kreatinin udskilles for Størstedelen som saadant, medens exogent Kreatin ikke omdannes til Kreatinin, men udskilles delvis som Kreatin. Som *Folin* finder han de udskilte Kreatin Mængder direkte afhængige af Protein Mængden i Føden, men i Virkeligheden tillader heller ikke hans Tal denne Slutning, da den kun er baseret paa en enkelt Kreatin Belastning paa Kvælstof-fattig Diæt og en enkelt Belastning paa Kvælstof-rig Diæt. I det første Tilfælde blev Kreatinet givet i Form af Kodextrakt og fremkaldte ikke Kreatinuri; i det sidste Tilfælde blev der indgivet 2.6 Gram Kreatin, hvoraf 30 Procent atter blev udskilt i Urinen.

Det er som om baade *Folin* og *Klercker* har været under de gamle Forestillingers Tvang og fundet det en alt for dristig Tanke paa een Gang at opgive disse Forestillinger baade med Hensyn til Kreatinin og Kreatin.

Klercker slutter sig iøvrigt til *Folin's* Teori om det ex- og endogene Stofskifte og pointerer stærkt, at Kreatin og Kreatinin Stofskiftet er uafhængigt af hinanden.

Medens *Folin's* Hævde af Kreatinin Udskillelsens Uafhængighed af den exogene Protein Omsætning accepteres uden alvorlige Indvendinger og maa siges at være en urokkelig Lov, saa er Teorien om Kreatin Stofskiftets Afhængighed af det exogene Protein Stofskifte, som vist, bygget paa løsere Sand. Da Teorien ikke desto mindre har vundet stor Popularitet, skal de væsentligste Træk af dens videre Skæbne nu forfølges.

Man skulde synes, at *Urano's* Fund i 1906 (220), at Musklernes Kreatin for en stor Del findes i en ikke-diffusibel, altsaa bun-

den, Form, maatte have rökket lidt ved Forestillingerne, saa man begyndte at tvivle, om Kreatinet virkelig var et Stofskifteprodukt, men det synes ikke at have været Tilfældet for *Folin & Denis* i 1914 (61) tager Spørgsmaalet op. De viser paa Katte, at der efter Absorption af Kreatin fra Tarmen kommer en Stigning i Muskernes Kreatin Indhold, saaledes at Kreatinet i denne Henseende ganske ligner Urinstof, Kreatinin og Aminosyrer. Dette kan kun forklares derved, at Muskernes Kreatin ikke findes i fri Tilstand, som hidtil antaget, men for langt den største Part maa være bundet, thi ellers kunde ikke Kreatinet fra Plasmaet, der er ret fattigt derpaa, selv paa Absorptionens Højdepunkt, diffundere over i Musklerne.

Denne Opfattelse kan efter *Folin & Denis* forklare Udskillelse af Kreatin ved forskellige Former af Vævsnedbrydning, hvorved Kreatinet bliver frit, nemlig ved Feber, Inanition og »various pathologic conditions«, medens den ikke kan forklare den saakaldte fysiologiske Kreatinuri hos Børn eller Kreatinurien hos Dyr, hvor Urinsyren har indtaget Urinstoffets Plads, saasom Fugle.

Der tages bestemt Afstand fra Protein Teorien i følgende Vending: »The reason why it has been found impossible to trace the formation of creatine and creatinine to any constituent of the food is that it is not possible to increase the mass of the tissues by feeding, for, according to the point of view here presented, creatine is synthesized only in connection with the growth or renewal of the protoplasm«.

Folin & Denis havde i 1912 (59) udtrykt den Formodning, at Kreatinurien hos Børn kunde skyldes det relativt høje Kvælstof Indhold i disses Kost, men i 1914 ser vi dem altsaa tage Afstand fra ethvert Sammenhæng mellem Kreatin og Protein Omsætning.

Men hermed er denne Teori ikke død, thi vi ser den nu i de følgende Aar leve videre og blomstre i forskellige Formuleringer, særlig den, at det i Urinen udskilte Kreatin har sin Oprindelse i det med Føden indgivne (Kreatin-fri) Protein eller særlige Komponenter i dettes Molekyler.

1912 viser *McCollum & Steenbock* (135), at smaa Grise faar betydelig Kreatinuri paa visse Diæter, men kun en meget ringe paa andre, selv om Fødens Kvælstof Indhold er omtrent ens, men blot stammende fra forskellige Kilder. Heraf sluttet: »It seems logical to conclude.....that the plane of protein intake is not

the controlling factor in regulating the creatine elimination in the growing pig. The character of the protein in the diet appears to determine whether a large or small creatine production takes place in the tissues. *The observations leave little doubt that creatine may come from exogenous as well as endogenous protein metabolism*« (med det sidste Udtryk sigtes til Kreatinurien under Inanition).

1918 viser *Steenbock & Gross* (197), at Kreatinuri kan tremkaldes hos fastende Smaagrise, hvis den ikke findes i Forvejen, og forøges, hvis den findes, blot ved at fodre med Kasein. Et typisk Forsøg er gengivet i Tabel 26.

Tabel 26.

Data fra *Steenbock & Gross*, 1918 (197). Dyret har i Forvejen fastet 24 Dage; det vejede dengang 35 kg, nu 28 kg.

Dag siden Fastens Begyndelse	N i Urinen	Kreatinin	Kreatin	Diet
	g	mgr	mgr	
24	3,20	667	0	Kasein, 200 g
25	12,44	820	0	— 400 g
26	21,90	780	95	— 400 g
27	33,62	799	370	— 400 g
28	35,37	715	683	— 400 g
29	32,55	678	249	Inanition
30	16,19	695	51	—
31	7,00	791	0	—
32	3,18	736	0	—

Hos disse Forfattere ser man Teorien om Kreatin som et Stofskifte Produkt klarest udtrykt: ».....according to our hypothesis creatine is an end-product in the catabolism of certain precursors in the protein molecule just as urea is of others«, og de forsvarer dette Synspunkt i en vidtgaaende og meget interessant Diskussion af egne og andres Arbejder.

Som »precursors« tænkte *McCollum & Steenbock* paa Arginin, og Problemet undersoges experimentelt i et Arbejde af *Gross & Steenbock* i 1921 (79), hvor Forsøgsdyrene ligeledes er smaa Grise paa 28—40 Kilo, der som Grundkost kun fodres med Stivelse. De finder, at Arginin giver forøget Kreatinuri, og slutter heraf, at Arginin er en Modersubstans for Kreatin. Cystin har ikke nogen Virkning paa Kreatinurien. Men naar man hos disse Forfattere læser: »usually some difficulty was experienced in getting the pigs

to retain it (nemlig Argininet) as it appeared to be nauseating. Some success was had in neutralizing or acidifying it with acetic or lactic acid, but even with this precaution the largest amount that could be given without always causing vomiting or diarrhea was the equivalent of 100 g. of casein«, faar man unægtelig den Mistanke, at Argininet, maaske paa Grund af Forurening, har virket giftigt, og altsaa, at det udskilte Kreatin er endogent, stammende fra Musklerne.

Det skal paapeges, at Forfatterne ikke i dette Arbejde bekræfter deres Fund fra 1918, at Fodring med Kasein giver forøget Kreatinuri. To Grise faar 105 Gram Kasein, uden at Kreatinurien paa nogen Maade forøges, og en tredie faar 210 Gram to Gange. Kun sidste Gang kommer der en Stigning, men da er Dyret i Forvejen fodret med Thyreoidea Substans.

I 1917 fandt *Denis* (38), at Urinen hos en Del Patienter med Kreatinuri (Morbus Basedowii, Cirrhosis hepatis, Pneumoni, Nephritis) var næsten Kreatin-fri om Natten, medens den indeholdt rigeligt Kreatin om Dagen. Ved Undersøgelse i 2 Timers Portioner fandtes den største Udskillelse at finde Sted lige efter det største Maaltid. Snart efter (39) vises paa Kvinder med Morbus Basedowii, at Kreatinurien er størst, naar Kosten er rig paa Protein, og *Denis & Kramer* viser, 1917 (40), at den samme Regel gælder for Børn, og at Urinen hos disse kan gøres aldeles Kreatin-fri paa en Diæt med lavt Kvælstof Indhold, et Resultat, som forøvrigt *Kleinschmidt* i 1935 (111) har bekræftet ved at vise, at Urinen kan gøres Kreatin-fri alene ved at give vegetabilsk, det vil sige Kvælstof-fattig Diæt. *Denis* mener derfor, at Kreatin er et Stofskifte Produkt, der, i Overensstemmelse med *Folin & Denis'* Fund 1914 (61), deponeres i Musklerne. Da disses Masse er ringe hos Patienter og Børn, naar de hurtigt et Mætningspunkt, hvorefter Kreatinet udskilles i Urinen.

Medens *Denis* her (39) hævder, at normale Kvinder og Mænd ikke faar Kreatinuri efter Protein-rig Diæt, fordi deres relativt rigelige Muskelmasse først sent »mættes« med det ogsaa hos disse dannede Kreatin, saa viser *Denis & Minot*, 1917 (41), at selv hos 2 normale Kvinder kan der fremkaldes Kreatinuri ved at give en Protein-rig Diæt, med andre Ord, at Reglen ogsaa gælder i disse Tilfælde.

Men *W. C. Rose, Dimmitt & Bartlett*, 1918 (172) er ikke i Stand til at bekræfte dette Resultat ved Forsøg paa 2 Mænd og 2 Kvin-

der, idet den ringe Kreatinuri, der findes hos deres 2 kvindelige Forsøgspersoner (Kreatinurien er endda tvivlsom, idet Kreatin Index, bortset fra et Par Tilfælde, ligger mellem 102,5 og 106), hverken viser Tegn til at forøges eller formindskes. *Denis & Minol's* Indvending, 1919 (42), at de ikke har givet Protein nok, er næppe gyldig, da de har givet Mængder varierende fra 4,5 til 28 g Kvælstof. *M. S. Rose*, 1917 (168), har heller ikke kunnet konstatere nogen Relation mellem Kreatinuri hos Kvinder og Kostens Protein Indhold, selv om han til en enkelt har givet saa store Mængder som 20—25 Gram Kvælstof. Det samme gælder *Stearns & Lewis*, 1921 (196), endda de prøvede Proteinets Virkning forskellige Steder i den menstruelle Cyklus med Henblik paa at faa en Bekræftelse paa *Krause's* Paastand, 1911 (115), at Kreatinuri er et hyppigt Fund lige efter Menses.

Denis' anden Indvending mod *W. C. Rose*, *Dimmitt & Bartlett's* Undersøgelser har heller ikke Gyldighed, nemlig, at Perioder med højt Kvælstof Indhold følger efter Perioder med lavt Kvælstof Indhold og er for korte til, at en ordentlig Kreatin Produktion kunde komme i Gang, thi i de 3 af *Denis'* 4 egne Tilfælde kommer Kreatinurien allerede første Dag, trods det, at ogsaa her den Kvælstof-rige Periode følger efter en Periode med lavt Kvælstof Indhold.

Folin & Denis antydede som nævnt i 1912 (59), at Kreatinurien hos Børn kunde skyldes disses relativt høje Protein Omsætning, og det var i Overensstemmelse hermed, at *Talbot & Gamble* i 1916 (199) fandt tiltagende Kreatinuri hos Spædbørn med tiltagende Mælkemængde i Kosten. Dette bekræftes 1919 af *Gamble & Goldschmidt* (72), men disse sidste viser nu i nogle overordentlig smukke Forsøg, at gives blot Mælkens udfældede Kasein, er Kreatinurien uafhængig af Protein Mængden, medens til Gengæld Vallen viser akkurat samme Virkning, som for Mælken havde. Med dette Forsøg skulde man synes, at Teorien om Kreatinet som almindeligt Stofskifte Produkt i Proteinomsætningen maatte falde, i hvert Fald hvad angaar Børnekreatinurien, eller den maa reduceres til den *McCullum-Steenbock-Gross'ske* Opfattelse, at det kun er visse Elementer i Proteinmolekylet, der er Kreatin Dannere. Og herved kommer dette Forsøg i skærende Modstrid med *Steenbock & Gross'* Forsøg, der jo netop viste, at Kasein var Kreatin-dannende. Den Konklusion, som *Gamble & Goldschmidt* drog, skal omtales i anden Forbindelse (se S. 111).

Men Teorien om Kreatinuriens Afhængighed af Protein Om-sætningen dukker op igen i 1922 i et Arbejde af *Harding & Gaebler* (86), hvor det vises, at medens Kreatinin Koefficienten k stiger gennem Aldersklasserne, indtil de Voxnes Værdi naas omkring Puberteten, saa er »Total Kreatinin Koefficienten« praktisk talt konstant hele Barndommen igennem, og af samme Størrelse som de Voxnes k . Grundlaget i disse Forfatteres Forestillinger er den, at Kreatinin og Kreatin Udskillelsen er nært afhængige af hinanden, saaledes, at hvor den ene Komponent aftager, tiltager den anden og omvendt, idet Summen af dem er konstant. Det er med andre Ord en Resonans af den før-*Folin'ske* Opfattelse. Tanken støtter de i Inanitionsforsøg, hvor man ofte kan iagttage denne Relation, og i Undersøgelser af *Cameron & Gibson*, 1922 (25), hvor der findes lignende Forhold hos Patienter med forskellige Muskel-lidelser. Det er en Forestilling, der dukker op Gang paa Gang, omend den sjældent er blevet saa klart formuleret som her. Der er noget umiddelbart tiltalende ved den, men den har ingen Rod i direkte experimentelle Undersøgelser, og den modsiges af talrige Forhold. Hertil kommer, at der jo maa være en eller anden Mekanisme til at regulere dette indbyrdes konstante Forhold, og at begge Stoffer paa en eller anden Maade maa være Produkter af samme Proces. Begge Tanker er lige usandsynlige, og i hvert Fald i direkte Modstrid med de klassiske Undersøgelser af *Folin* og *Klercker*. Og naar *Harding & Gaebler*, for at demonstrere dette konstante Forhold, nødes til at tage Gennemsnit af flere Dage, maa man paa det skarpeste protestere. Kreatinin Udskillelsen er jo konstant per Tidsenhed, som det nu er almindeligt anerkendt, og de Uregelmæssigheder, som Forfatterne vil nivellere, maa derfor skyldes Kreatin Udskillelsen. Men naar Urinens Kreatin efter deres Opfattelse er ikke-dannet Kreatinin, er der jo saaledes ingen Grund til at vente, at Udskillelsen af Kreatin paa den ene eller anden Maade skal slæbe efter Kreatinin Udskillelsen den ene Dag, men foregaa til samme Tid den næste. Kun herigennem er det nemlig muligt at gøre Kreatin Udskillelsen uregelmæssig efter denne Teori. Problemet afspejles iøvrigt meget klart i Forfatter-nes egen Udtalelse: »While we believe that on the average the height of the creatinin coefficient gives a method of predicting the presence or absence of a creatinuria upon a high protein diet we have no means of foretelling the exact height of the total creatine coefficient in the individual«.

Tabel 27.

Data fra *Harding & Gaebler*, 1922 (86), visende den »totale Kreatinin Koefficients« Konstans hos Børn i forskellige Aldersgrupper. Middeltal af 4 Børn i hver Gruppe.

Gruppe	Alder	N Optagelse	N i Urinen	Kreatinin Koefficient	Total Kreatinin Koefficient
	Aar	g	g		
A	2,5—3,5	12,1	6,32	12,1	23,2
B	4 — 4,5	11,4	7,34	14,6	22,1
C	9 — 9,5	15,6	10,19	18,1	23,9

Harding & Gaebler har ogsaa en anden Teori, nemlig, at Kreatin Dannelsen — som de antager er et Produkt af den exogene Protein Omsætning — har et vist Maximum. En Forøgelse af Protein Indgiften udover et vist Niveau vil derfor ikke give forøget Kreatinuri, og en moderat Formindskelse vil heller ikke have nogen Indflydelse.

Harding & Gaebler søger i 1923 (87) at give det experimentelle Bevis for Existensen af denne maximale Kreatin Produktion paa en bestemt Kvælstof Balance. Forsøgene udføres paa Hundehvalpe. Men disse Forsøg tillader næppe at drage særlige Slutninger; dels har Dyrene været brugt til Inanitionsforsøg og flere andre Stofskiftforsøg, dels fremhæver Forfatterne, at de ogsaa til Tider viser Symptomer paa Avitaminoser, og man kan næppe udfra Forsøg med saadanne Dyr drage Slutninger med Hensyn til den normale Fysiologi. Da deres Forsøg iøvrigt ikke giver klare Resultater, men for deres Forstaaelse kræver flere Forklaringer og Hjælpehypoteser, skal de ikke diskuteres nærmere.

Lieben & Lászlo har 1926 (125) foretaget Forsøg med Hunde, der blev fodret med »gut ausgekochte Kuttelflecke« («Kallun»). Glatte Muskler indeholder imidlertid noget Kreatin (ca. 100 mgr⁰ ifølge *Saiki* (173)), og trods Forfatternes Forsigtigheds Foranstaltninger med at udkoge Foderet og trods deres Forsikring, at det »nach der Methode von *Folin* auf ihren Gehalt an Gesamtkreatinin wiederholt geprüft und frei von Kreatinkörpern befunden war«, saa er det ikke desto mindre sandsynligt, at det har indeholdt noget Kreatin + Kreatinin, som kan forklare den Stigning, der kommer i Udskillelsen af *bcgge* Stoffer¹⁾ naar Foderet forøges fra

¹⁾ Forfatterne skelner ikke mellem de to Stoffer, men da baade Præformeret og Total Kreatinin er opført i deres Tabeller, kan man beregne dem særskilt.

200 til 600 Gram »Kuttelflecke« saaledes, at hvis man udregner Kreatin Index, saa findes den højeste Værdi (157) i Forperioden med de 200 Gram, medens den følgende Periode med 600 Gram har højst 117, endda paa Dagen for den største Udskillelse af Kreatin og Kreatinin, altsaa Kreatinin Udskillelsen stiger mere end Kreatin Udskillelsen.

Det mest karakteristiske ved deres Forsøg er derfor en forøget Kreatinin Udskillelse paa Kvælstof-rig Diæt, og da det er det eneste Forsøg, der viser dette Forhold, trods de mange, der er foretaget (se Tabel 25, Side 58—59), maa man hellere tage Forbehold overfor det.

1929 har Wang & Kaucher (222) foretaget Undersøgelser paa underernærede Børn, og sammenlignet med Forholdene hos normale.

Tabel 28.

Data fra Wang & Kaucher, 1929 (222). Virkningen af Protein-rig og Protein-fattig Diæt hos 8 normale og 11 undervægtige Børn mellem 4 og 12 Aar. De tre var Drengene (Middeltal).

		Vægt	Kreatinin	Kreatin
		kg	mgr	mgr
Kvælstof-rig Diæt (4 g Protein per kg)	normale	25	452	396
	undervægtige	22,1	436	412
Kvælstof-fattig Diæt (2 g Protein per kg)	normale	24,3	436	164
	undervægtige	21,1	409	167

Der er den Forskel mellem Diæterne, at den Protein-rige indeholder 50 Gram Kød, medens den anden er kødfri. Men 50 Gram Kød indeholder 200 til 250 Milligram Kreatin, hvilket netop er Forskellen mellem de to Grupperes Kreatin Udskillelse. Da det er den gængse Anskuelse, at Børn udskiller indgivet Kreatin næsten kvantitativt, er det vel det rimeligste at anvende den samme Forklaring paa de her fundne Forhold.

Forholdene hos Spædbørn (2 til 8 Maaneder gamle) er studeret af Daniels & Hejinian, 1929 (36), og ogsaa de slutter, at der er en vis Relation mellem Protein Indgiftens Størrelse og Udskillelsen af Kreatin, omend den ikke er særlig konstant. Proteiniet er i nogle Tilfælde givet som Mælk, i andre i Form af et kunstigt Børnefoder. Men Protein Mængden har kun været varieret indenfor meget snævre Grænser, og der er flere Forhold — som ogsaa fremhævet af Forfatterne — der ikke kan bringes i Overensstemmelse med Teorien.

Terroine & Danmanville viser, 1932 (203), at Kreatinurien hos unge Grise er størst, naar de fodres med forskellige vegetabiliske Proteiner, og mindst, naar de fodres med Mælk som Protein Kilde, hvilket altsaa ganske er i Overensstemmelse med *McCollum* og *Steenbock's* Forsøg fra 1912 (135), og ligesom disse slutter de, at det udskilte Kreatin er dannet af særlige Komponenter i det indgivne Protein. Yderligere mener de at kunne slutte af deres Forsøg, at Proteinernes Evne til at danne Kreatin staar i omvendt Forhold til deres biologiske Værdi, maalt ved den procentiske Udnyttning.

I samme Aar viser *Terroine, Giaja & Bayle* (205) paa to store, men endnu ikke udvoksede Svin, at Kreatinurien stiger samtidig med, at Foderets Kvælstof Indhold (givet i Form af Ertemel) stiger. Der er ikke nogen Parallelitet mellem Mængden af Protein og udskilt Kreatin, hvad man vel nok skulde vente ifølge deres Teori, men derimod viser de, at der er et konstant Forhold mellem extra udskilt Kreatin og extra udskilt Kvælstof fra Diæt til Diæt.

Tabel 29.

Data fra *Terroine, Giaja & Bayle*, 1932 (205), visende stigende Kreatin Dannelse med stigende Protein Indhold i Kosten.

	N i Foderet	N i Urinen	Kreatin N	Kreatinin N
	g	g	g	g
Svin No. 1.	1,65	4,907	0,070	0,824
Vægt ved Forsøgets	30,90	14,965	0,270	0,865
Begyndelse 99 kg, ved	54,00	35,500	0,595	0,856
Slutningen 140 kg.	77,10	54,503	1,036	0,850
	100,00	72,750	1,707	0,920
Svin No. 2.	1,00	8,498	0,061	1,157
Vægt ved Forsøgets	27,50	17,960	0,218	1,152
Begyndelse 200 kg, ved	54,00	34,437	0,524	1,163
Slutningen 210 kg.	80,60	53,787	0,935	1,172

Dette mærkelige Forsøg sætter unægtelig Problemerne i et nyt Lys, saafremt Resultatet da kan bekræftes af andre Undersøgere, men endnu er dette ikke sket.

Enkelte Træk er fælles for de Forsøg, der er udført af *McCollum*, *Steenbock* og *Gross* samt *Terroine* og Medarbejdere. I alle Tilfælde er Forsøgsobjekterne Grise i Væxt, og i alle Tilfælde er Kreatinurien fremkaldt eller forøget med biologisk underlodige

Proteiner, der ikke er i Stand til hverken at fremkalde eller vedligeholde *adækvat* Væxt.

Hvis *Terroine & Danmanville's* Observationer holder Stik, at Kreatinurien er størst ved Fodring med de mindst lødige Proteiner, giver dette Forhold maaske et Fingerpeg i Retning af den rette Forklaring. Det er nemlig muligt, at denne inadækvate Væxt medfører Omløjninger i Organismens egne Proteiner, og sker dette i Musklerne, kan der herved frigøres *præformeret* Kreatin, som udskilles i Urinen, saaledes at man ikke med Nødvendighed maa slutte, at Kreatinet er *exogent*. Et enkelt Forhold i det nys refererede Forsøg (Tabel 29, Side 70) kan tyde i denne Retning. Det skal senere nævnes, at Kreatinin Udskillelsen direkte afspejler Organismens Kreatin — det vil sige Muskelmasse. Men trods det, at Dyrene har taget rigeligt paa og har aflejret rigeligt Kvælstof, holder Kreatinin Udskillelsen sig praktisk talt konstant i de nævnte Forsøg (se Tabel 29).

Det er omtalt, at *Gross & Steenbock*, 1921 (182), forsøgte at finde experimentelle Holdepunkter for den Teori, der stadig har en høj Grad af Sandsynlighed for sig, at Argininet er Modersubstansen til Kreatin. Der er udført talrige andre Forsøg paa at vise en Sammenhæng mellem de to Stoffer. Naar de imidlertid alle er strandede, hænger det utvivlsomt sammen med den til Grund liggende Forestilling, som allerede tidligere er omtalt, at Kreatinet er et *Affaldsprodukt*. Thi kun ud fra denne Tankegang er der Grund til at vente, at Kreatin Produktionen vil forøges, naar Indgiften af »Kreatin-dannende« Stoffer forøges.

Men efter at det er vist i de senere Aar, at Kreatinet er en ganske nødvendig Komponent i en funktionsdygtig Muskel og spiller en ganske bestemt Rolle i denne, maa det blive en højst usandsynlig Tanke, at Urinens Kreatin skulde være et Affaldsstof, Slutproduktet i en eller anden Omsætning af Fødens Protein. Man kan vanskeligt tænke sig, at det samme Stof det ene Sted i Organismen optræder som Nytestof og det andet Sted som Affaldsstof.¹⁾

Disse mislykkede Arginin Forsøg har imidlertid ledt til Efterøgning efter andre Modersubstanser for Kreatinet, og her har især de Forsøg, der søger at vise, at Glykokol er Modersubstansen, Interesse. Udgangspunktet er Forsøg af *Brand, Harris, Sandberg*

¹⁾ Et saadant Forhold kendes dog. Urinstoffet optræder hos Hæjer baade som Affaldsstof og som Middel til Opretholdelse af den osmotiske Koncentration.

& Ringer i 1929 (15), der viste, at Kreatinurien hos Patienter med progressiv Muskeldystrofi kan forøges indtil 40 % ved Indgift af Glykokol, samt Forsøg af Thomas, Milhorat & Techner, 1932 (207), der viste, at en Fortsættelse af Medikationen igennem længere Tid medførte Bedring i Patienternes Tilstand. Disse Resultater er blevet efterprøvede af talrige andre Undersøgere med baade positive og negative Resultater; især med Hensyn til det sidste Spørgsmaal har Resultaterne været negative. Ogsaa i disse Forsøg er det en Grundtanke, at Kreatinet er et Affaldsprodukt, men iøvrigt er de teoretiske Overvejelser hos de forskellige Forfattere — forsaavidt der overhovedet er fremsat nogen — saa uklare, at man næppe kan tale om nogen bestemt Teori.

Abderhalden & Buadze søger i 1929 (1) at knytte Kreatin Dannelsen til Purin og Histidin Omsætningen, dels i nogle Forsøg, hvor disse Stoffer sættes til autolyserende Muskelvæv, dels ved Fodring af Hunde og Duer med Stofferne. Men i de første Forsøg er Normalværdierne saa varierende, at de iagttagne Stigninger i »Gesamt kreatinin« maa betragtes med stor Skepsis. Det samme gælder i Fodringsforsøgene med Hunde, medens der nok kan iagttages en Stigning hos Duerne fra ca. 12 til ca. 20 Milligram »Gesamt kreatinin« per 4 Duer per 4 Dogn, men her er de indgivne Doser saa store (2 til 4 Gram Nucleinsyre eller 3 Gram Histidin per Dyr), at de højst sandsynligt har virket giftigt. Det hedder da ogsaa, at et Dyr ikke taalte Histidinet og maatte fjernes fra Forsøget. De faa Milligrams Stigning i Total Kreatinin Udskillelsen, der ses hos de andre Dyr, kan derfor meget godt repræsentere præformeret Kreatin stammende fra Dyrenes egne Muskler.

Imidlertid er det vel, trods al Kritik, og bortset fra de nævnte Grise-forsøg, næppe til at nægte, at der af og til er observeret en forøget Kreatinuri, dels hos Basedow Patienter efter store Mængder Protein, dels hos Patienter med progressiv Muskeldystrofi efter Indgift af Glykokol.

Hunter skriver 1928¹⁾ om Kreatinet: »It may represent merely one phase of that general stimulation of cellular metabolism which is described as the specific dynamic action of protein«, og det kan ikke nægtes, at denne Tanke er tiltalende, idet den vil forklare begge de ovennævnte Fænomener. Det er interessant, at Glykokol netop er den Aminosyre, der har den mest udtalte specifik dyna-

¹⁾ Side 217.

miske Virkning. *Hunter's* Opfattelse gaar nok ud paa, at Kreatinet i dette Tilfælde er *endogen*, nemlig et Produkt i den endogene Protein Omsætning, men det maa saaledes alligevel kaldes et Af-faldsstof. Den Antagelse, at det kunde stamme fra nedbrudt Muskelprotein, maatte kræve som Forudsætning, at den specifik dynamiske Virkning var en Slags Intoxikation, der medførte Nedbrydning og Forbrænding af Muskelvæv med Udskillelse af det derved frigjorte Kreatin til Følge.

Det er formodentlig den samme Tankegang, som *Hunter* her rober, der har foresvævet *Steenbock & Gross*, 1918 (197), i følgende Tilstaaelse: »It may even be that creatine does not have its origin in the protein metabolism of the exogenous character, but that the metabolism of the ingested protein so stimulates the endogenous metabolism that creatine is produced from it in larger amounts and excreted. With the information at present available, we are not inclined to champion the latter theory, but hope later to offer data which will make the precursor theory of the origin of creatine entirely acceptable«.

3. Myers & Fine's Kreatinin Teori.

Det er *Shaffer*, der i 1908 (190) først gaar imod *Folin's* Opfattelse, at Kreatinin Udskillelsen er et Maal for »the total endogenous metabolism«, idet han hævder, at »Kreatinin of the urine is derived from, and an index of, not the total tissue or endogenous katabolism, but of one process of this tissue katabolism«. Selv om han indrømmer »Whether kreatinin arises in this katabolic process in all of the tissues of the body or whether it is alone formed in the muscles cannot be decided«, saa er han dog tilbøjelig til at henlægge Processen udelukkende til Musklerne, idet Kreatinin Udskillelsen opfattes som Udtryk *ikke* for det præsterede Muskelarbejde, men for det Arbejde, Musklerne er i Stand til at præstere.

Som Indvending mod *Folin's* Opfattelse og som Støtte for sin egen, fremhæver *Shaffer* det Forhold, at Kreatinin Udskillelsen i Tilfælde af forøget Stofskifte (*Shaffer*, 1907 (188)), *ikke* er forhøjet, som man skulde vente efter *Folin's* Teori, men tværtimod formindsket. Paa den anden Side taler det Forhold direkte for *Shaffer's* Opfattelse, at de Patienter med atrofierende muskulære Lidelser, han har undersøgt, har en lav Kreatinin Koefficient, et

Forhold, der samtidig fremhæves af *Spriggs*, 1907 (194), og med samme Konklusion, at Kreatinin dannes i Musklerne.

Det er naturligvis af den største Vigtiighed for dette Spørgsmaal, hvorvidt Musklerne overhovedet indeholder Kreatinin. Det er endvidere indlysende, at dette Indhold af Kreatinin maa sættes i Relation til Plasmaets Indhold af samme Stof. Da man maa gaa ud fra, at Kreatininet fra Dannelsesstedet vandrer over i Plasmaet ved en simpel Difussion, maa man altsaa undersøge, hvor Koncentrationen er højest. Kan der slet ikke findes Kreatinin i Musklerne, er det givet, at Kreatinin Dannelsen ikke kan foregaa her. Paa den anden Side behøves der ikke store Mængder for at faa en Diffusion i Gang. Da Kreatinin Indholdet i Plasmaet, som det tidligere er omtalt, ligger omkring 1 mgr⁰%, behøver der kun at være en lidt højere Koncentration i Musklerne, idet Kreatininet er saa let diffusibelt, at selv en ringe Koncentrationsforskel er tilstrækkelig til at fjerne det fra Musklerne.

Desværre er Undersøgelser over Spørgsmaalet ikke talrige, og ingen er foretaget med ganske ufejlbarlige Metoder. Udfra det Kendskab, man nu har til Stoffernes Kemi, maa man vente, at en Omdannelse af Kreatin til Kreatinin let kan finde Sted alene ved de kemiske Procedurer, der er nødvendige for Kreatininets Isolation og Identifikation. Desværre tager de ældre Undersøgelser slet ikke Hensyn til dette Punkt.

Man maa ikke lade sig vildlede af, at ældre Undersøgere, saasom *Mellanby*, 1908 (136), *Palon*, 1910 (162), eller *Scaffidi*, 1914 (176), udfra deres Undersøgelser konkluderer, at Kreatinin slet ikke findes i Musklerne, da de, i Overensstemmelse med gængse Forestillinger, søger efter ret betydelige Mængder, som det ogsaa er fremhævet af *Shaffer* i 1914 (191), og let med deres grove Teknik kan have overset Mængder paa i hvert Fald 2–3 mgr⁰%. I 1915 giver *Myers & Fine* (150) en kritisk Oversigt over disse ældre Undersøgelser og meddeler derefter Resultater opnaaede med deres egen Metode, hvorefter Kreatinin Indholdet varierer fra 3.4 til 14.5 mgr⁰% i Kaninmuskler og fra 2.9 til 5.3 mgr⁰% i Menneskemuskler. Med *Folin's* Metode (56) opnaar de noget lignende Resultater (blandt andet findes 1.6 til 5.3 mgr⁰% i Hønsesmuskler), der saaledes er i god Overensstemmelse med de af *Folin & Denis*, 1914 (61), fundne Værdier paa 2.3–8 mgr⁰%. *Scott & Spohn's* Undersøgelser fra 1916 (185), der viser 4–5 mgr⁰% i Kattemuskler, og *Hoagland & McBryde's*, 1916 (92), der viser 3.6 mgr⁰% i Oxemuskler, er ogsaa i god Overensstemmelse med disse Tal.

De fleste af disse Værdier er dog mistænkeligt høje, og det skal da ogsaa fremhæves, at der med den anvendte Teknik dels har været en Mulighed for Dannelse af Kreatinin, dels for Reaktion fra uspecifikke Stoffer. Men selv om Tallene muligvis derfor maa reduceres noget, bliver der endda nok tilbage til at støtte Teorien om Kreatininets Dannelse i Musklerne. Det skal dog ogsaa nævnes, at *Ando* i 1922 (5) ikke har kunnet paavise Kreatinin i Musklerne. Men i Betragtning af, at man først i de allerseneste Aar med Sikkerhed har kunnet paavise Kreatinin i Blodet, er der næppe Grund til at fæste sig særlig ved dette negative Resultat.

Som tidligere nævnt gik den gamle Opfattelse ud paa, at Muskernes Kreatin var et Affaldsprodukt, og det er formodentlig Grunden til, at ingen havde tænkt sig, at det muligvis kunde være en konstant Størrelse.

1913 viste imidlertid *Myers & Fine* (146), at Kreatin Indholdet i Musklerne er en forbausende konstant Størrelse hos forskellige Individer indenfor samme Art, men forskellig hos forskellige Arter. Da Kreatinin Udskillelsen ogsaa er konstant hos samme Individ, sætter Forfatterne disse to Størrelser i Relation til hinanden og viser, at svarende til, at Kaniner har høj Kreatin Procent i deres Muskler, og for Eksempel Hunde har lav, har de første en høj Kreatinin Koefficient (k) og de sidste en lav.

Ved at undersøge det totale Kreatin Indhold hos en Række Kaniner, findes et overordentlig konstant Forhold mellem dette og Urinens Kreatinin Indhold. De konkluderer derfor, at Urinens Kreatinin er dannet af Muskernes Kreatin, at med andre Ord *Folin's* og *Klercker's* Konklusion, hvorefter Stofferne ikke har noget med hinanden at gøre, ikke er rigtig.

1907 observerede *Benedict & Myers* (9), at der i en oprindelig Kreatin-fri Urin dannedes Kreatin ved Henstand ved Stuetemperatur, og det vistes, at Bakterievirksomhed var uden Skyld i denne Omdannelse. Reaktionen blev ikke nøje taget i Betragtning, men i en svagt sur Urin var efter 9 Uger ca. 10 % af Kreatininet omdannet til Kreatin, medens i en anden, der den 2/11-06 indeholdt 26,4 % Kreatin, fandtes 45,6 % Kreatin den 27/2-07.

Hahn & Meyer (83) foretager 1923 lignende Forsøg med lignende Resultat. De paaviser, at Omdannelsen er betinget af Urinens Brintjonkoncentration.

Meyers & Fine angiver 1913 (149), at have fundet Tegn paa en lignende Omdannelse i den levende Organisme, idet de i Forsøg

med Kaniner finder, at en Del af det subcutant injicerede Kreatin udskilles i Urinen som Kreatinin. Men i Virkeligheden er de fundne Kreatinin Mængder alt for smaa (3-4 %) til at tillade en saadan Slutning, hvor fristende den end er, og hvor meget den end er i Overensstemmelse med den Kreatinin Teori, der stadig har størst Sandsynlighed for sig. *Hahn & Fasold* (81) har 1925 - uden Kendskab til *Myers & Fine's* Resultater - foretaget lignende Forsøg paa Kaniner, uden at iagttage Tegn paa en Omdannelse til Kreatinin.

Myers & Fine fremkommer imidlertid, 1915 (149), med nogle Forsøg, der er af den største Interesse for Forstaaelsen af Spørgsmaalet, og for dettes videre Udvikling.

Det vises, at i vandig Oplosning af Kreatin og Kreatinin ved 36° (Reaktionen er ikke angivet) sker der en gensidig Omdannelse af Stofferne, til en Begyndelse ret hurtigt - omend kun en halv Procents Omdannelse i Dognet - men senere med aftagende Hastighed, indtil Ligevægt naas ved et Punkt, hvor der er lige meget af de to Stoffer.

I Forsøg med autolyserende Muskler af Kanin, Kat, Hund og Hone findes en lignende Omdannelse fra Kreatin til Kreatinin, der ved 36° er ca. 3 Gange saa stor som i vandig Oplosning (Reaktionen blev ikke iagttaget). Tilsat Kreatin undergaar den samme Skæbne, og tilsat Kreatinin hæmmer Processen, der ved meget store Mængder Kreatinin kommer til at løbe i modsat Retning. Det vises, at Temperaturstigning virker fremmende paa Processen. Forfatterne anser derfor Fænomenet for ene at være afhængig af simple fysisk kemiske Love.

Man maa indrømme *Myers & Fine*, at da Kreatinin Udskillelsen i Urinen er en fra Dag til Dag konstant Størrelse, og da Kreatin Indholdet i Musklerne, der indeholder 98 % af Legemets Kreatin Mængde, er ganske konstant, er det rimeligt at sætte disse to Størrelser i direkte Relation til hinanden og antage, at den samme Proces, der foregaar udenfor Organismen, ogsaa foregaar i denne, altsaa at Kreatinin Dannelsen ikke, saadan som *Folin* opfattede den, er en vital Proces.

Teorien støttes stærkt af det Forhold, at den daglig udskillede Kreatinin Mængde svarer ret nøje til, hvad man maa vente ifølge disse Forfatteres Autolyse Forsøg. Det skal understreges, at *Myers & Fine's* Autolyse Forsøg, og forøvrigt ogsaa de andre i dette Kapitel omtalte Autolyse Forsøg, er af en ganske anden overbevisende Karakter end *Gottlieb & Stangassinger's* senere omtalte Forsøg.

Bakterievirksomhed er udelukket, og de fundne Forandringer indtræder meget langsommere end de af *Gottlieb & Stangassinger* iagttagne.

Et Eksempel skal illustrere Forholdet. Gaar man ud fra, at Musklerne udgør 40 % af Legemsvægten hos en Mand paa 70 kg, og at de indeholder 0,5 % Kreatin, saa indeholder Manden 140 g Kreatin. Regner man med en Kreatinin Koefficient paa 25, vil han udskille 1,75 g Kreatinin = 2,03 g Kreatin i Døgnet. Det er da let at se, at en Omdannelse paa 1—1,5 % af hans Kreatin vil forklare hans Kreatinin Udskillelse.

Autolyseforsøg til Belysning af Problemet udføres 1916 af *Hoagland & McBryde* (92), af *Hammett*, 1922 (85), af *Ando*, 1922 (5), og af *Hahn & Meyer*, 1923 (83), med i Hovedsagen samme Resultat, dog at *Hammett* antager Reaktionen i Muskelvæv afhængig af en særlig »Biokatalyse«, fordi den forløber dobbelt saa hurtigt som i neutral Tyrode Opløsning.

Den Katalysator, der imidlertid er Tale om, er simpelthen Brintion. *Hahn & Barkan*, 1920 (80), og *Hahn & Meyer*, 1923 (83), finder, at Omdannelsen er direkte afhængig af pH. Af de kemiske Undersøgelser og af ovennævnte Autolyseforsøg slutter ogsaa disse Forfattere, at Urinens Kreatinin udelukkende kan skyldes denne Kilde. Smukke Undersøgelser over de Love, der behersker Kreatinin Dannelsen i vandige Opløsninger ved forskellig Temperatur og pH er siden foretaget af *Edgar & Shiver*, 1925 (45).

Hvad der først og fremmest tiltaler ved Teorien, er, at den saa smukt forklarer den konstante Kreatinin Udskillelse hos samme Individ fra Dag til Dag. Den forklarer Koefficientens direkte Afhængighed af forskellige Individets forskellige Muskelmasse — ikke af deres Vægt — samt den lave Koefficient ved Tilstande, hvor der bestaar et Muskelsvind, saasom ved Alderdom, atrofierende muskulære Lidelser, ved Morbus Basedowii samt hos Born og Dyreunger, hvor dels Muskulaturen udgør en mindre Del af Legemsvægten, dels er mindre rig paa Kreatin end hos Voxne. Den forklarer Koefficientens Uafhængighed af Muskelarbejde. Den forklarer den af *van Hoogenhuijze & Verploegh*, 1908 (98), og af *Klercker*, 1909 (113), observerede forøgede Kreatininuri under febrile Sygdomme og den af *Kayser*, 1934 (108), observerede Kreatininuri ved andre hypertermiske Tilstande — omend sidstnævnte Forfatter ofte observerede en kompensatorisk lav Udskillelse efter Feberens Ophør. Men der er alligevel et Par Forhold, som vanskeligt kan forliges med Teorien. Om disse senere.

Endvidere er det i smuk Overensstemmelse med Teorien, at der under Inanition ses en gradvis Reduktion af Kreatinin Udskillelsen, efterhaanden som Vægten aftager, Kreatin og Kvælstof Udskillelsen stiger, og følgelig Organismens Kreatin Depot svinder. Saaledes finder *Myers & Fine*, 1913 (147), at 18 Kaniner i Kontrolperioden gennemsnitlig udskiller pr. Dag 70 Milligram Kreatinin. I første Uge af Inanitionen udskiller de 62 Milligram, i anden Uge 55, i tredje Uge 48 og i fjerde Uge 52 Milligram. (Denne sidste Stigning er næppe typisk, da Tallet er Middel af kun 4 overlevende Dyr.) Det samme Fald kan iagttages i alle Inanitions Forsøg, der udstrækkes over nogle faa Dage.

Selv om Kreatinin Koefficienten (k) hos forskellige Pattedyr varierer indenfor ret snævre Grænser, saa er Variationerne paa den anden Side saa store, at man ikke umiddelbart kan bringe disse Koefficienter i Overensstemmelse med Teorien. Det maa derfor undersøges, om man ikke faar mindre Variationer for k , hvis den udtrykkes, ikke som en Funktion af den samlede Legemsvægt, heller ikke som en Funktion af Muskelvægten alene (omend det er bedre), men som en Funktion af Organismens samlede Kreatin Mængde og den Temperatur og pH, hvorunder denne findes.

Saadanne Undersøgelser synes ikke at være foretaget, og i det Hele er der ikke siden *Myers & Fine* fremkommet fysiologiske Undersøgelser til Støtte for Teorien. Vi skal da se paa dem, der er fremsat for at modbevise den.

Palladin's Undersøgelser fra 1924 (155) er imidlertid kun tilsyneladende i Modstrid med Teorien, idet han ikke sætter Kreatinin Udskillelsen i Relation til Kreatin Mængden i den totale Organisme, men til Musklernes procentiske Indhold af Kreatin. Den samme Beregning anvender *Chanutin & Kinard* (32) i 1933¹⁾.

Terroine & Garot's Arbejde fra 1926 (204) skal ogsaa omtales, ikke saa meget paa Grund af deres egen Konklusion, der gaar imod den her skitserede Teori, men paa Grund af deres Tal, der faktisk giver en udmærket Støtte for den. *Terroine & Garot* gør ikke nogen Adskillelse mellem Udskillelsen af Kreatin og Kreatinin, men gaar ud fra, at Summen er Udtryk for samme endogene Stofskifteproces

¹⁾ Disse Forfattere argumenterer med deres Undersøgelser mod *Myers & Fine's* Opfattelse, 1913 (146), at Musklernes procentiske Indhold af Kreatin stod i Relation til Urinens Kreatinin. Som vist blev denne Opfattelse hævdet, men i samme Arbejde vises, at det er Organismens totale Kreatin Indhold, der er det afgørende.

(den Forestilling, som *Folin* og *Klercker* i 1905—06 afkræftede, men som altsaa stadig lever videre). Det er derfor, de konkluderer, at naar man gaar fra smaa Dyr (Rotter) til store (Heste), saa falder *k* fra 60 til 15, altsaa i Overensstemmelse med Stofskiftets Størrelse, omend ikke parallelt dermed. Grunden til den høje *k* hos de smaa Dyr ligger imidlertid i, at de har Kreatinuri, hvilket ikke findes hos de store. Ser man derfor paa deres Tal for Præformeret Kreatinin (Tabel 30), viser der sig fra Gruppe til Gruppe — omend ikke fra Individ til Individ — en umiskendelig Konstans, hvorfor man altsaa maa sige, at deres Resultater netop er i god Overensstemmelse med Teorien.

Tabel 30.

Data fra *Terroine & Garot*, 1926 (204). Alle Tal gælder mg pr. kg Legemsvægt per Døgn.

Art	No.	Vægt	Kreatinin	Kreatin	Total Kreatinin
		kg	mgr	mgr	mgr
Rotte	1	0,152	21,71	38,81	60,52
	2	0,144	27,77	35,41	63,18
	3	0,128	19,52	41,40	60,92
	4	0,242	38,84	5,78	44,62
	5	0,174	32,18	35,05	67,23
	6	0,160	40,00	25,62	65,62
Middel			30,05	30,35	60,40
Marsvin	1	0,370	20,54	26,48	47,02
	2	0,880	18,86	16,13	34,99
	3	0,690	26,86	14,34	41,10
	4	0,675	23,40	12,00	35,40
	5	0,426	28,40	9,15	37,58
Middel			23,61	15,62	39,23
Kanin	1	2,54	25,12	0	25,12
	2	2,45	59,03	0	59,03
	3	2,08	39,71	3,07	42,77
	4	1,96	13,06	1,32	14,38
	5	2,31	27,18	7,83	35,01
Middel			32,82	2,42	35,24
Hund	1	14,7	25,73	0	25,73
	2	8	22,32	8,80	31,12
	3	9	30,46	7,83	35,01
Middel			26,17	5,38	31,55
Hest	1	455	15,47	0	15,47
	2	350	17,03	0	17,03
Middel			16,25		16,25

Medens det saaledes næppe vil volde Vanskeligheder at bringe Pattedyrenes k i Overensstemmelse med Teorien, er det anderledes med Fuglenes. 1910 fandt *Noël Paton* (162) det højst mærkelige Forhold, at Fugle slet ikke udskiller Kreatinin i Urinen, men kun Kreatin. Imidlertid stammer disse Forsøg fra et Tidspunkt, hvor man netop med megen Møje havde modbevist den indtil da gængse Anskuelse, at Spædbørn ikke har Kreatinin i Urinen. Det er da muligt, at en bedre Teknik vil ændre *Paton's* Resultat. Ganske vist fandt *Folin & Denis*, 1914 (60), i Overensstemmelse med *Paton's* Resultat, at Fugleblod ikke indeholdt Kreatinin, men *Myers & Fine*, 1915 (151), *Wilson & Plass*, 1917 (223), og *Scheunert & Pelchrzim*, 1923 (178), har siden fundet Værdier, der ikke afviger fra, hvad man finder hos Pattedyr.

Paton's Resultat er da heller ikke blevet bekræftet af *Scaffidi*, 1914 (175). Han finder ganske vist ikke Kreatinin i Urinen fra Ænder, men modsat *Paton* finder han heller ikke Kreatin i maalelige Mængder. Man faar det Indtryk af hans Beskrivelse, at det negative Udfald, ogsaa med Hensyn til Kreatinin, skyldes Anvendelsen af *Folin's* oprindelige Teknik fra 1904, der jo ubetinget maa kaldes en Makrometode. Saaledes skriver *Scaffidi*: «En pratiquant la réaction de *Jaffé* sur les urines de canards qui ont ingéré de la créatine, elle se montre régulièrement négative, ou bien il apparaît une très légère couleur qui tend au chrome, mais si faible que le dosage en est absolument impossible. Cela dépend de traces de créatinine présentes dans l'urine; mais l'inconstance même des résultats de la réaction fait penser qu'elles proviennent de très petites quantités de créatine, qui se sont transformé en créatinine dans l'urine même, — —». Spørgsmaalet er ikke siden underkastet nogen kritisk Undersøgelse. Men *Thompson*, der i 1917 (209) har eksperimenteret med Ænder, har meddelt nogle Tal, der kan være af Interesse i denne Forbindelse. En And, der vejer 1.500 Gram, udskiller i Løbet af tre Dage 4.24—4.11—4.16 Milligram Kreatinin, og en anden, der vejer 1.750 Gram, udskiller i Løbet af to Dage 2.53 og 3.14 Milligram Kreatinin. Kreatin Udskillelsen er for den ene And samtidig 1.44—2.02—6.85 Milligram, og for den anden 11.40—12.80 Milligram. Det ses, at han finder baade Kreatin og Kreatinin, omend i overordentlig ringe Mængder; k bliver kun 2 til 3. Men Kreatin Udskillelsen er ikke saa stor, at man med *Paton* kan sige, at den er traadt i Stedet for Kreatinin Udskillelsen; selv om man regner med Tallene for Total Kreatinin, faas kun en k paa 5 til 8,

altsaa stadig langt fra det, der findes hos Pattedyr. Saavidt man kan se af de sparsomme Data hos *Abderhalden & Buadze*, 1929 (1), er Forholdene omtrent de samme hos Duer. Disse Forfattere finder, at 4 Duer pr. Dag udskiller ialt 12 Milligram »Gesamtkreatinin«, hvoraf endda kun den ene Fjerdedel, ifølge deres egen Udtalelse, som dog aabenbart kun er baseret paa en sjælden Analyse, er Kreatinin. Det er saaledes klart, at Spørgsmaalet i høj Grad trænger til nærmere Undersøgelse.

Det skal lige nævnes, at de sparsomme Data, der foreligger fra koldblodede Hvirveldyr, ikke tyder paa nogen større Kreatinin Udskillelse — om overhovedet nogen. Men ved den lave Temperatur, der findes i disse Dyrs Væv, maa man jo ogsaa efter *Myers* Teori vente en ganske ringe Kreatinin Dannelse.

Der er imidlertid et Forhold, der gør det særlig vanskeligt at acceptere den skitserede Teori om Kreatininets Dannelse.

Tabel 31.

Kreatinin Dannelsen i vandig Opløsning af Kreatin.

	Kreatin Opløsning	pH	Temperatur	Procentisk Omdannelse til Kreatinin paa 24 Timer
Myers & Fine, 1915	0,5 $\frac{0}{0}$	?	36 °	0,5
Hahn & Meyer, 1923 ...	0,5 $\frac{0}{0}$	7,01	38 °	1,32
Cannan & Shore, 1928 ¹⁾ .	0,5 $\frac{0}{0}$	7,2	38 °	1,03

¹⁾ Beregnet ifølge Edgar & Wakefield.

Som det ses af Tabel 31, har det hele Tiden været den stiltiende Forudsætning, at Kreatinet fandtes i Musklerne i *fri* Tilstand. Men som det blev antydet ifølge *Urano's* Fund i 1906 (220) og med Sikkerhed konkluderet af *Folin & Denis*, 1914 (61), er dette langt fra Tilfældet. Af denne Grund forkaster da ogsaa *Cannan & Shore*, 1928 (27), den af *Myers* opstillede og af *Hahn & Meyer* saa stærkt hævdede Teori. At antage, at det til Fosforsyre bundne Kreatin lige saa let som det frie Kreatin kan omdannes til Kreatinin, er en Formodning, som dog har den Sandsynlighed for sig, at den alene kan forklare den aldeles konstante Kreatinin Produktion.

Men selv om *Cameron & Guthrie*, 1933 (26), paany undersøger de kemiske Love for Omdannelsen af Kreatin til Kreatinin, og ogsaa de konkluderer, at Aciditeten, selv i træt Muskel, *ikke* er tilstrækkelig til at forklare Kreatininets Dannelse af det Kreatin,

der er frit i Musklerne, saa kan man dog alligevel ikke se bort fra det Faktum, at disse fysisk kemiske Love er bedst i Stand til at forklare de fundne Fænomener. Det maa da forbeholdes fremtidige Undersøgelser at søge at bringe Overensstemmelse mellem de fysiologiske Fænomener og disse Love.

4. Leverteorien.

At Leveren skulde komme til at spille en Rolle i Teorierne om Kreatin og Kreatinin Stofskiftet var uundgaaeligt. Kreatinet blev betragtet som et Slaggeprodukt i Proteinstofskiftet, der først og fremmest ophobedes i Organismens største Proteinmasse, Musklerne, og dets Omdannelse, en simpel Anhydrering til Kreatinin, blev betragtet som en selvfølgelig og forholdsvis uvanskelig Proces. I Betragtning af den Rolle, som Leveren spillede i Proteinstofskiftet (for Exempel for Ammoniak- og Urinstof-stofskiftet), var det ikke urimeligt at søge Stedet for Kreatinets Anhydrering i samme Organ¹).

Den første experimentelle Støtte for Leverteorien maa søges i Autolyseforsøg udførte 1907-08 af *Gottlieb & Stangassinger* (76, 77) og *Stangassinger*, 1908 (195), der gaar ud paa, at i autolyserende Væv af Muskler og andre Organer, dog især Lever, vil tilsat (samt forud tilstedeværende) Kreatin omdannes til Kreatinin. Under Autolysens videre Forløb vil baade Kreatin og Kreatinin destrueres. Der er ikke Grund til at gaa nærmere ind paa disse Forsøg og paa den i disse begrundede Antagelse af flere forskellige Enzymer som ansvarlige for Omdannelsen²). Som *Mellanby*, 1908 (136), paa Basis af sine interessante Forsøg saa rigtigt indvender, kan disse Forfatteres Observationer bedst forklares udfra fejlagtig Teknik samt Bakterievirksomhed, som slet ikke synes at være taget i Betragtning. *Mellanby*, der tager Hensyn hertil, kan ikke bekræfte *Gottlieb & Stangassinger's* Resultater, men finder, at der ved Autolyse af Lever og af Muskler hverken dannes eller destrueres Kreatin eller Kreatinin.

¹) *Folin* skriver 1906 (54): »It is not known just where the preliminary conversion of kreatin into kreatinin occurs, but this lack of exact information has been deemed relatively unimportant as the conversion has been supposed to occur with the utmost readiness«.

²) *Folin* efterlyste i 1906 (54) et Enzym, der kunde dehydrere Kreatin til Kreatinin, idet hans kemiske Undersøgelser havde vist, at en saadan Omdannelse in vitro var langt vanskeligere at foretage, end svarende til de gængse Anskuelser.

Autolyseforsøg er forresten ikke de bedste til Afgørelse af disse Spørgsmaal. Selv om Bakterievirksomhed undgaas, maa man erindre, at Kreatinin Paavisning ved en almindelig kolorimetrisk Bestemmelse er uden afgørende Værdi, naar det maa forudsættes, at der ved Autolysen kan dannes kromogene Stoffer, som ikke er Kreatinin.

Gottlieb og Stangassinger's Forsøg er blevet gentaget 1908 af *Hoogenhuijze & Verploegh* (98), der udtrykkelig har sikret sig imod Bakterievirksomhed. Selv om Forfatterne skriver: »aus diesen Tabellen geht wohl hervor, das immer ein Teil des Kreatins in Kreatinin umgesetzt ist«, saa fremgaar det af deres Tabeller, 1) at der ikke er sket nogen Destruktion hverken af tilsat Kreatin eller Kreatinin, selv efter 4—5 Dages Autolyse, 2) at der *ikke* er sket nogen Omdannelse af Kreatin til Kreatinin, idet Værdierne for Kreatin netop er mærkværdig konstante, og Kreatinin Værdierne er Genstand for stærk Variation, der dog sandsynligvis ikke afspejler andet end en ufuldkommen Teknik. Forsøgene viser derimod den ikke sjældne menneskelige Stædighed i Fastholdelsen af forudfattede Teorier paa Trods af modsigende klare Forsøgsresultater. Noget forsigtigt skriver Forfatterne dog (S. 210): »Nach unserer Meinung also gibt es kein genügendes Argument gegen die Auffassung, dass Kreatin als ein Stoffwechselprodukt entsteht, und zum Teil weiter zersetzt, zum Teil, besonders in der Leber, in Kreatinin umgesetzt wird, indem diese letzte Substanz nur schwer im Körper zersetzt und zum grössten Teil durch die Nieren ausgeschieden wird«.

Disse Forsøg danner Grundlaget for Leverteorien. Det er spinkelt, men adskiller sig ikke derved fra de øvrige Experimentere, der skal støtte den.

Beker (7) har i 1913 gentaget *Gottlieb & Stangassinger's* Autolyseforsøg med Lever af Kaniner og Hunde under absolut aseptiske Forhold og fundet, at der ikke sker nogen indbyrdes Omdannelse eller Destruktion af Kreatin eller Kreatinin. Men saa snart der blot er Antydning af Bakterievirksomhed, ødelægges Stofferne hurtigt.

Perfusionsforsøg paa overlevende Organer skulde synes bedregne til Afgørelse af Leverens Rolle i Kreatinin og Kreatin Stofskiftet. Saadanne Forsøg er udført i 1908 af *Gottlieb & Stangassinger* (76), men de opnaaede Resultater maner i høj Grad til Skepsis, og Forfatterne synes ogsaa selv at have betragtet dem uden særlig Begejstring. Det er ikke saa meget Omdannelsen af Kreatin til

Kreatinin, som det er den i Løbet af 2—5 Timers Perfusion stedfindende vidtgaende Destruktion af den til Perfusionsblodet tilsatte Kreatin, der vækker Mistanke. Denne Destruktion findes i 3 Forsøg med Nyre og i 3 Forsøg med Lever fra Hunde, der har fastet 1 Døgn (31 til 59 % Destruktion af det tilsatte). I 3 andre Forsøg med Lever fra Hunde, der *ikke* har fastet, faas imidlertid i de 2 Tilfælde en ligesaa stor *Forøgelse* af Kreatin Mængden, som der før fandtes Destruktion. I det tredie Tilfælde fandtes 5 % Destruktion.

Det er vistnok berettiget at betragte Forsøg, der giver saa forskellige Resultater, med den yderste Reservation.

Naar *van Hoogenhuijze & ten Doeschate* i 1911 (96) paa Basis af nogle enkelte Urinundersøgelser fra 7 normale gravide Kvinder, 8 Eclampticae (hvoraf 3 døde i Løbet af kort Tid) og 5 med truende Eclampsi eller »cas d'échanges organiques modifiés« finder mere Kreatin i Urinen hos de sidste 2 Grupper end hos den første, og sammenknytter dette Fund med Leverbeskadigelsen ved Eclampsi til et Bevis paa, at Omdannelsen af Kreatin til Kreatinin foregaar i Leveren, saa kan man heller ikke føle sig overbevist af en saadan Argumentation.

Det samme kan siges om de Undersøgelser af Kreatin og Kreatinin Udskillelsen ved Leverlidelser, som flere Forfattere har foretaget. *Mellanby* finder, 1908 (136), nedsat Kreatinin Udskillelse ved de undersøgte Leversygdomme. Ved carcinoma hepatis findes desuden Kreatinuri, derimod ikke ved Patienter med Cirrhose eller Leverstase. *van Hoogenhuijze & Verploegh* (98) kommer til samme Resultat. Kreatinurien er betydelig hos Patienter med carcinoma hepatis, men findes ikke ved carcinom i andre Organer, selv om den er nok saa udbredt. I Modsætning til disse Forfattere finder *Heynemann*, 1912 (91), Kreatinuri hos sine Cancerpatienter, selv om Leveren ikke er afficeret, men han indrømmer dog, at disse Patienter samtidig havde Feber, saa Kreatinurien kunde skyldes dette Forhold.

Disse Undersøgelser tillader naturligvis ingen Slutninger med Hensyn til Leveren. Alle de undersøgte Patienter led store Vægttab, hvorfør det udskilte Kreatin simpelthen kan forklares som hidrørende fra nedbrudt Muskelvæv. Den lave Kreatinin Koefficient maa sættes i Forhold til den derved reducerede Muskelmasse (se *Myers & Fine's* Kreatinin Teori (Side 73)).

Mendel & W. C. Rose søger i 1911 (138) at bringe Leverteorien

i Relation til den af dem selv hævdede Teori om Kulhydraternes Evne til at forhindre Kreatinuri, idet de støtter sig paa den af *Bar* i 1910 iagttagne nedsatte Sukkertolerance under Graviditeten og den netop da opdagede Kreatinuri ved denne fysiologiske Tilstand, men de gør ikke klart, hvordan de nærmere tænker sig at etablere denne Relation.

Som Argumenter for Leverteorien hørende til denne Kategori maa henregnes de Forsøg, der er foretaget med leverparenchymbeskadigende Stoffer, saasom Chloroform, Fosfor og Hydrazin, hvor en Udskillelse af Kreatin i Urinen, eventuelt i Forbindelse med en ringe Nedsættelse af Kreatinin Udskillelsen, tages som Tegn paa en nedsat Leverfunktion.

Kun *Lefmann*, 1908 (122), synes at være klar over, at disse Stoffer ikke er elektivt leverparenchymbeskadigende. Alligevel finder han i sine Forsøg med Fosforforgiftning en Støtte for Leverteorien, idet han hos sine Dyr faar en formindsket Udskillelse af Kreatinin, saaledes som man maatte vente ifølge Teorien. At der først kommer en Stigning i Kreatinin Udskillelsen, er dog et mærkeligt Fænomen, som maaske skal ses i Forbindelse med det senere Fald, idet baade Stigning og Fald er paafaldende store, og med det ringe Forsøgsmateriale simplest kan betragtes som Udtryk for tilfældige Forsøgsfejl.

Indirekte, som saadanne »Beviser« er, kan man iøvrigt kun tillægge dem en meget begrænset Værdi.

Mellanby's (136) experimentelle Undersøgelser 1908 er iøvrigt af betydelig Interesse, selv om de tydes som et Argument for en Leverteori, ingen har følt sig fristet til at acceptere. Ved Undersøgelse af Kyllingfostre findes intet Kreatin før 12. Dag, trods det, at der er dannet betydeligt Muskelvæv. Men efter denne Dato stiger Indholdet parallelt med Muskelvægten indtil Udrugningen. (Det bør udtrykkelig fremhæves, at Muskelvægten ikke er bestemt direkte. Han sætter den i ligefrem Relation til Legemsvægten). I det første Dogn efter Udrugningen fordobles Kreatin Indholdet, medens Legemsvægten de første Dage aftager. Altsaa, slutter han, har Kreatin Forøgelsen intet med Musklernes Vægt at gøre.

Mellanby søger derfor efter et andet Organ, hvis ontogenetiske Udvikling gaar parallelt med Kreatin Mængden, og finder dette i Leveren. »During the incubation period the development of the liver is synchronous with that of the muscle as represented by the body weight, and from the 12'th day to hatching with the for-

mation of creatin. After birth a rapid growth of the liver accompanies the accelerated production of creatin«.

Mellanby's Undersøgelser af Kyllingfostre og af Leverpatienter kunde til Nod passe med Leverteorien i den Form, at Leveren omdanner Kreatin til Kreatinin; naar Funktionen svigter, vil Kreatinin Udskillelsen synke, og der vil udskilles Kreatin samtidig, saa Summen af de to Stoffer stadig er nogenlunde den samme. I Stedet opstiller han følgende Teori: »The liver is intimately connected with the production of creatin and the excretion of creatinin. As regards the action of the liver I suggest that it is continuously forming creatinin from substances carried to it by the blood stream from other organs and that in developing muscle this creatinin is changed to creatin and stored, while after the muscle has reached a saturation point, creatine is continuously excreted«.

Som *Hunter* skriver (Side 148): »The case for the liver was never a strong one«. Man kan nemlig ikke frigøre sig for en stærk Undren over, at Leverteorien ikke i Samtiden modte stærkere Protest. Faktisk er Indvendingerne faa og endda uden overbevisende Kraft. Dette gælder saaledes *Murlin*, 1913 (144). Han finder mere Kreatinin i Urinen før Fødselen end efter hos 2 af 3 gravide Kvinder, som han har undersøgt. Selv om dette Materiale jo er meget spinkelt, og den paastaaede høje Kreatinin Udskillelse før Fødselen er vanskelig at faa Oje paa for andre, saa mener han dog, at det er et typisk Træk. Af denne Grund afviser han Leverteorien, der jo ganske er ude af Stand til at forklare en *forøget* Kreatinin Udskillelse.

Mere overbevisende skulde Forsøg paa at udskyde Leveren af Kredslobet gennem en *Eck's* Fistel være. Det første Forsøg er foretaget 1909 af *London & Boljarski* (131), men det tillader ingen som helst Slutning. Deres Resultater er saa mærkværdige, at man, støttende sig paa baade Samtidens og Nutidens Viden, ubetinget maa kalde dem fejlagtige (for Exempel finder de, at der efter Indgift af Kreatinin ikke kommer nogen *forøget* Udskillelse af Kreatinin i Urinen). Der er ingen Analyser fra før Operationen, saa man kan ikke afgøre det Spørgsmaal, der især er af Interesse, om Kreatinin Udskillelsen aftager efter denne. Den samme Indvending kan rettes mod Forsøg fra 1911 af *Foster & Fischer* (64), ligeledes med 2 *Eck* Fistel Hunde. Deres Forsøg synes da ogsaa kun at være foretaget for at modbevise *London & Boljarski's* Re-

sultater. *Scaffidi's* Forsøg, 1919 (177), er uden Interesse, da han behandler Perfusionsvæsken med Kaolin, der vil adsorbere det eventuelt dannede Kreatinin.

Mere omhyggelige, og ogsaa mere overbevisende, er Forsøg fra 1912 af *Towles & Voegtlin* (211) med *Eck* Fistel Hunde. Dels viser de, at Kreatin og Kreatinin Stofskiftet, bedømt ved enteral og parenteral Indgift af Kreatin og Kreatinin, ikke afviger fra Stofskiftet hos normale Hunde, dels viser de, at Kreatinin Udskillelsen efter Operationen ikke er lavere end før denne, hvilket jo unægtelig taler meget stærkt imod Leverteorien.

Nu er imidlertid Leverfunktionen ikke helt ophævet gennem en *Eck's* Fistel, hvorfor altsaa en sidste Tvivl med Hensyn til Leverens Funktion kunde støtte sig her. Det er derfor af væsentlig Interesse at studere Forholdene hos Dyr efter total Udelukkelse af Leveren fra Kredsløbet (enten ved Ligatur af alle Karrene eller ved total Hepatectomi), men desværre har saadanne Dyr en Levetid, der sjældent overskrider 24 Timer, hvorfor man alligevel næppe kan faa afgørende Resultater ad denne Vej. Endvidere synes Undersøgelser af Kreatin og Kreatinin Stofskiftet ved denne Tilstand kun at være foretaget paa Fugle, hvor *Noël Paton's* Anskuelse, at disse Dyr ikke udskiller Kreatinin, men kun Kreatin, ikke synes at være endelig afkræftet. Forsøg med disse Dyr kan derfor kun tilmaales begrænset Interesse. Imidlertid kan man jo tage den Slags Forsøg for, hvad de viser. *Noël Paton & Mackie* (163) fandt 1912, at Hepatectomi paa Ænder og Gæs ikke har Indflydelse paa Kreatin Udskillelsen, hvorimod der var en udtalt Ændring i Urinsyre og Ammoniak Udskillelsen. Hvilket altsaa taler imod den Antagelse, at Leveren har Betydning for Kreatin Stofskiftet hos Fugle.

Scaffidi's Konklusion, 1914 (175), der er baseret paa Undersøgelser af Ænder, hvor Leverens tilførende Kar var underbundne, gaar i samme Retning: hos Dyr, der overlevede Indgrebet i 2 Døgn, fandtes saavel før som 2 Dage efter Operationen, at Urinen ikke indeholdt Kreatinin og en ubestemmelig (*Quantité non déterminable*) Mængde Kreatin. Resultaterne af Belastningsforsøg med Kreatin og Kreatinin afveg ikke fra dem, der opnaaedes paa normale Fugle — eller paa Pattedyr.

Det er beklageligt, at det ikke lykkedes *Scaffidi* at paavise Kreatinin i Ændernes Urin udenfor Belastningsforsøgene, men det er sandsynligt, at hans Metode var utilstrækkelig. Tilsvarende

Forsøg med Udskydelse af Leveren paa Dyr, der normalt udskiller Kreatinin, synes ikke at være foretaget.

Skal man til Slut opstille Konklusionen af denne litterære Analyse, kan det vist mest anskueligt gøres paa følgende Maade: 1. Den experimentelle Basis for Paastanden om, at Leveren ikke spiller en Rolle i Kreatin og Kreatinin Stofskiftet, er ikke overbevisende. 2. Men det experimentelle Grundlag for en Leverteori er overhovedet saa slet, at det ikke er berettiget at opstille nogen Teori i det hele taget.

Det vil saaledes ses, at man ikke behøver at nære Betænkelse ved at slutte sig til *Folin & Denis'* i 1914 (61) fremsatte kategoriske Dom: »The liver has no special function in connection with the creatinin formation«.

Naar ikke desto mindre Leverteorien har bevaret en vis sejr og umiskendelig Levedygtighed, særlig blandt Obstetrikere, til Forklaring af den saakaldte fysiologiske Graviditets Kreatinuri, saa ligger det sandsynligvis i den stadig aktuelle Forestilling om en særlig »Graviditetslever«. Se for Exempel *Kessler & Albers*, 1933 (110).

5. Kreatin Dannelsens Afhængighed af Kulhydrater og Acidose.

1907 finder *Catheart* (28), samtidig med *F. G. Benedict & Diefendorff* (44), men uafhængigt af disse, at der under Faste hos Mennesker udskilles Kreatin i Urinen, og at Udskillelsen ophører, saasnart der gives Føde. Han mente, det var Fødens Kulhydrater, der bragte Kreatinurien til Ophor, og 1909 (29) fremlægges den experimentelle Støtte for denne Paastand, idet det vises, at Inanitions Kreatinurien kan bringes til Ophor ved at give en næsten Kvælstof-fri Kulhydrat Diæt, men ikke ved at give Fedt eller Protein.

Catheart søger udfra sine Forsøg at underbygge *Pflüger's* ejendommelige Hypothese, at alt Stofskifte i levende Væv består i en Nedbrydning af dette, og at Fødens Næringsstoffer først maa assimileres til »levende« Protein i Cellerne, for det kan forbrændes. Denne Teori nødvendiggør, paa Grund af det Forhold, at et Individ kan holdes i Kvælstof Balance paa et i Forhold til Energiomsætningen meget lavt Kvælstof Indhold i Foden, at det saaledes nedbrudte Protein adskilles i en Kvælstof-fri Del, der forbrændes,

og i en Kvælstof-holdig Del, der resyntetiseres. Det er i denne Resynthese, han faar Brug for Kulhydraterne, saaledes, at hvor disse ikke forsynes i tilstrækkelig Mængde, bliver Resynthesen ufuldstændig og Kreatinet, der i Overensstemmelse med *Folin* opfattes som et særligt intermediært Produkt i den endogene Protein Omsætning, kan derfor ikke gaa ind i Resynthesen, men bliver udskilt i Urinen.

Nu er *Cathcart's* Forsøg ikke særlig overbevisende, dels da de er faatallige og foretaget paa kun to Mænd, dels da Forsøgene med Kulhydrater er langt de overvejende overfor dem med Fedt og Protein; af Protein Forsøg er der kun foretaget eet, og her er endda Proteinet givet i Forbindelse med Fedt. Men det svageste Punkt i dem er, som ogsaa fremhævet af *Mendel & W. C. Rose* i 1911 (138), at Kulhydrat Diæten slet ikke er »ren«, men indeholder en ikke ubetydelig Mængde Protein, saaledes 3,33 Gram i et enkelt Forsøg ifølge hans egen Beregning.

Imidlertid viser *Mendel & W. C. Rose*, 1911 (139), at Inanitions Kreatinurien hos Kaniner kan bringes til Ophør ved at give rene Kulhydrater, og at Fedt alene eller Fedt + Protein er uden Virkning paa Kreatinurien.

Mendel & W. C. Rose støtter sig paa en Iagttagelse af *Underhill & Rand*, 1910 (219), at hos Patienter med pernicios Svangerskabsbrækning, der baade har meget Kreatin og meget Kvælstof i Urinen, vil Kulhydrat givet per rectum reducere Udskillelsen af begge Stoffer, og de slutter derfor, at Kulhydrater er en overvældende Faktor i Fremkaldelsen af en Kreatinuri. De danner derfor den Hypothese, at Kreatinet er et Stofskifteprodukt, og at Kulhydraternes Betydning, med Hensyn til at forhindre en Kreatinuri, maaske ligger i, at de er nødvendige for Omdannelsen af Kreatin til Kreatinin, eller at Kreatinet i Kulhydraternes Nærværelse lettere kan iltes og udskilles som Urinstof, eller, endelig, i at Vævs-cellerne ikke kan fungere naturligt, naar der mangler Kulhydrater, i hvilket Tilfælde Udskillelsen af Kreatin bliver analog med Udskillelsen af Acetonlegemer. Disse Teorier skal ikke nærmere omtales, da de dels er baserede paa *Gottlieb & Stangassinger's* utvivlsomt fejlagtige Opfattelse af Kreatin Stofskiftet og dels forudsætter en Forkastelse af *Folins* og *Klercher's* rigtige Opfattelse af Kreatinin Udskillelsen, men Forfatterernes sluttelige Konklusion skal derimod citeres: »Without question the metabolism of creatine is intimately associated with the carbohydrate metabolism«, da den i hvert Fald kan diskuteres.

Imod *Mendel & W. C. Rose's* Fund, at Protein ikke kan forhindre Kreatinuri, maa man indvende, at ifølge Forfatternes Tabeller har Dyrene under disse Forsøg stadig tabt i Vægt, hvorfor de altsaa maa have brugt noget af deres eget Væv. Der er naturligvis ikke noget i Vejen for, at dette Væv kan have været Muskelvæv, saa Kreatinet i Urinen simpelthen er frigjort Muskelkreatin. Det har da ogsaa vist sig i Forsøg af *Osterberg & Wolf*, 1908 (153), *Wolf*, 1912 (224), og *Wolf & Osterberg*, 1911 (226), at Protein udmærket kan forhindre Inanitions Kreatinurien i hvert Fald hos Hunde, og det er blevet bekræftet ved flere senere Undersøgelser, saaledes *Benedict & Osterberg*, 1914 (10), og *W. C. Rose*, 1916 (171), omend disse Forfattere mener, at denne Egenskab kun tilkommer Proteinerne i deres Egenskab at kunne omdannes til Kulhydrat.

Dette Resultat bekræftes ogsaa i 1925 af *Palladin* (156), som viser, at naar Kvælstof Mængden i Kosten forøges til mere end nødvendigt for Opretholdelsen af Kvælstof Balance, kommer det ikke til Kreatinuri hos Hunde, og gives udelukkende Protein i kalorisk tilstrækkelige Mængder, faas heller ikke Kreatinuri. I Forsøg med Marsvin finder han tilsvarende Forhold, omend det ikke er muligt at bringe Kreatinurien helt til Ophor hos disse ved at give Protein, ligesom Tilfældet er hos Kaniner. I Tilslutning til disse Forsøg viser *Palladin*, at andre Stoffer, der i Organismen kan omdannes til Kulhydrater, saasom Glycerin og Mælkesyre, har samme Virkning med Hensyn til at ophæve en Kreatinuri eller forhindre denne som Kulhydrat.

Selv Fedt synes at kunne forhindre Kreatinuri ved Inanition, saaledes som i *McCollum & Steenbock's* Forsøg, 1912 (135), hvor Kreatinuri ses at kunne udeblive hos unge Grise, trods indtil 30 Dages Faste. Man maa give Forfatterne Ret i, at dette sandsynligvis beror paa, at Fedtet virker besparende paa Muskelproteinet.

Cathcart & M. R. Taylor, 1910 (31), og *Mendel & W. C. Rose*, 1911 (138), søger Støtte for »Kulhydrat Teorien« i Forsøg med Phlorhizin-forgiftede Dyr, der samtidig med Udskillelsen af Sukker faar en udtalt Kreatinuri. Men om nogen specifik Sammenhæng mellem Kulhydrat og Kreatin Stofskifte kan der naturligvis ikke sluttes af disse Forsøg, da Phlorhizin ikke virker udelukkende, hverken paa Leveren eller paa Organismens Kulhydrat Omsætning, men sandsynligvis toxisk paa flere Omraader. Det er da ogsaa karakteristisk, at der altid sammen med Kreatinurien kommer en forøget Kvælstof Udskillelse, som det ses i smukke Forsøg af *Wolf*

& Osterberg, 1911 (225), hvorfor da ogsaa disse Forfattere mener, at Kreatinet i Urinen stammer fra Vævsnedbrydning.

Heller ikke det Forhold, at Sukkersyge Patienter udskiller Kreatin i Urinen, kan tages som et Bevis for et Sammenhæng mellem Kreatin og Kulhydrater, saaledes som *Krause & Cramer*, 1910 (117), *M. R. Taylor*, 1911 (191), *Bürger & Machwitz*, 1913 (24), og *Lauritzen*, 1919 (120), mente, thi ogsaa ved denne Tilstand er en Nedbrydning af Muskelprotein en alt for nærliggende Mulighed og i mange Tilfælde en Kendsgerning. Tiltrods for, at *Lauritzen* finder næsten parallelle Kurver for Udskillelsen af Kreatin og Kvælstof i Urinen, mener han, at dette er en tilfældig Følge af Kostens veksellende Kvælstof Indhold, og at Kreatinurien skyldes en mangelfuld Kulhydrat Forbrænding (uden dog at fortælle nærmere hvordan), men andet end et ubevist Postulat er det dog ikke.

Forholdene hos depankreatektomerede Dyr adskiller sig ikke fra dem, der træffes hos Diabetes Patienter med Hensyn til Kreatinuri, saaledes som *W. C. Rose* har vist i 1916 (171).

De talrige andre Tilfælde, hvor et Indgreb i Organismens Kulhydrat Omsætning fremkalder Kreatinuri, saasom Adrenalininjection (*Tsuji*, 1915 (212), *Palladin & Tichwinskaja*, 1925 (160)) eller Narkose (*Tsuji*, 1915 (212)), kan ikke tages som Bevis for andet end en intim Relation mellem Kulhydrater og Kreatin i Organismen, men ikke som Tegn paa en forøget *Dannelse* af Kreatin. Og naar Talen er om Kreatinurien efter Indgift af saa ubetinget toksiske Stoffer som Hydrazin (*Underhill & Kleiner*, 1908 (218)), Fosfor (*Lefmann*, 1908 (122), *Mendel & W. C. Rose*, 1911 (138)), Chloroform (*Clark*, 1909 (33)), eller Natrium Selenit (*Cathcart & Orr*, 1914 (30)), saa er vel selv denne moderate Slutning, ligesom Tilfældet var med Phlorhizin Kreatinurien, for vidtgaaende.

Allerede 1909 viste *Shaffer & Colemann* (192), at Kreatinurien ved Tyfus abdominalis kunde enten forhindres eller reduceres til et Minimum ved en rigelig Kulhydrat-rig Diæt, og de konkluderede, at denne Kulhydraternes Virkning paa Kreatinurien maatte tilskrives deres Væv-sparende Virkning, idet de opfattede Kreatinet som stammende fra Musklernes præformede Kreatin. 1913 søger *Myers & Fine* (148) et experimentelt Holdepunkt for den samme Opfattelse i Forsøg med Kaniner, der fodres udelukkende med Kulhydrater. De finder, at Dyrene lever længere end paa ren Inanition, og ligesom ved denne Tilstand udskiller de Kreatin i Urinen, omend Udskillelsen begynder paa et lidt senere Tidspunkt end under

Inanition. Med andre Ord, de fremkalder Billedet af en prolongeret Inanition. De konkluderer derfor: »It would appear that the action of the carbohydrate in inhibiting the elimination of creatine, was dependent in large part upon the sparing action of the carbohydrate upon the body proteins i. e., the muscle tissue, in consequence of which the muscle disintegration was much slower than in starvation«.

Imidlertid bliver Tanken om en *forøget* Kreatin Dannelse i Forbindelse med Forstyrrelser af Kulhydrat Stofskiftet, hævdet paany i 1930—32 i Arbejder af *Brentano* (16, 17, 18), hvor denne drager den Konklusion (17): » — — dass das so im Harn erscheinende Kreatin auf eine Mehr- bzw. Neubildung zurückzuführen ist und dass es sich dabei nicht um eine Ausschwemmung oder einen Schwund der normalen Kreatinvorräte des Körpers handelt«.

Dette er dog et Postulat, der ikke er støttet i Forsøgene, men da disse iøvrigt er af Interesse for Forstaaelsen af Sammenhængen mellem Kreatinuri og Kulhydrat Stofskifte, skal de omtales nærmere.

Brentano bruger som Forsogsdyr Kaniner og undersøger deres Muskelglykogen i Relation til Optræden af en Kreatinuri, derved at han for hvert Forsøg bestemmer Glykogen Indholdet i *Musculus tibialis anterior* paa den ene Side, og, efter Fremkaldelsen af en Kreatinuri, i den tilsvarende Muskel paa den anden Side. Kreatinurien fremkaldes ved en lang Række forskellige Paavirkninger, saasom Acidose fremkaldt ved subcutan Injection af $2n\text{ NH}_4\text{Cl}$, 2 cc. per kg Legemsvægt daglig, ved Narkose fremkaldt af Urethan, Magniumsulfat eller Lysgas, ved Indsprøjtning af Adrenalin, Phlo-rhizin, Kamfer i Krampedosser, Thyroxin, Insulin, Follikulin, Tetrahydrobetanaphthylamin, Diuretin, Coffein, Cyanid, Acetonitril, Humussyre, Mælk injiceret intraperitonæalt, eller ved »spontan« Kreatinuri som Folge af Diarré. Det viser sig, at i alle disse Tilfælde kan der paavises en, som Regel meget betydelig, Reduktion af Musklernes Glykogen (men derimod ikke af Leverens Glykogen). Og i Forsøg, hvor denne Reduktion af Muskel Glykogenet ikke fremkommer, kommer der heller ikke Kreatinuri.

I Overensstemmelse med disse Forsøg viser *Brentano*, 1932 (18), at den betydelige Mælkesyre Dannelse, der hos sunde Dyr og Mennesker kan iagttages efter en Adrenalin Injection, enten fuldstændig udebliver eller er meget ringe hos Individer med Kreatinuri. Hvilket man ogsaa paa Forhaand skulde vente ifølge Musklernes reducerede Indhold af Glykogen.

Endelig viser *Brentano* i 1936 (21), at Musklernes Evne til at danne Glykogen efter Indgift af Glukose er betydeligt nedsat, naar der er Kreatinuri.

Acidose.

Det blev fremhævet i 1910 af *Krause & Cramer* (117), at der findes Kreatinuri i alle Tilfælde, der ogsaa fører til Acidose; de tænkte især paa Inanition og Diabetes.

1913 finder *Bürger & Machwitz* (24), at det er de svære Tilfælde af Diabetes, der har Kreatinuri, og disse har i 11 af deres 14 Tilfælde tillige Acidose. De lette Tilfælde derimod har hverken Kreatinuri eller Acidose. De mener derfor, at Acidosen er den Faktor, der bestemmer Kreatinurien, en Opfattelse, der deles af *Umber*, 1914 (213), medens *Lauritzen*, 1919 (120), tager Afstand derfra. Thi selv om der findes en udtalt Parallellitet mellem Kreatinurien og Acetonurien i hans Tilfælde, kan der godt findes Kreatinuri uden Acetonuri ved Diabetes (ligesom *Bürger & Machwitz* fandt). *Lauritzen* mener derfor, at den mangelfulde Kulhydrat Omsætning er den fælles Aarsag til baade Acidose og Kreatinuri.

Imidlertid er *Underhill*, 1916 (214, 215) og *Underhill & Baumann*, 1916 (216), fremkommet med nogle experimentelle Under søgelser over Spørgsmaalet.

Underhill viser, at Kaniner paa en Kost, der giver sur Urin (Havre + Majs), faar Kreatinuri, der atter kan bringes til Ophør paa en Kost, der giver alkalisk Urin, saasom Gulerødder eller Gulerødder plus Havre og Majs. Paa den sidstnævnte Kost kan Kreatinurien fremkaldes igen ved at give Saltsyre med Mavesonde. Endvidere kan Inanitions Kreatinurien bringes til Ophør ved Indgift af Alkali, saa Urinen bliver alkalisk i Begyndelsen af Inanitionen; men paa et senere Tidspunkt har denne Alkali ingen Virkning.

Ved Undersøgelse af Phlorhizin-forgiftede Hunde finder *Underhill & Baumann* imidlertid Alkali uden Virkning paa Kreatinurien, selv om Urinens Reaktion forandres fra sur til tydelig alkalisk. De præciserer derfor til Slut den Opfattelse, at »(1) creatine may appear in the urine in states of acidosis where carbohydrate deficiency is not involved and (2) creatinuria may be present during carbohydrate deficiency even in the absence of acidosis«.

Nu er dette aabenbart en Konklusion, der gaar videre, end Forsøgene tillader, fordi den første Del af Konklusionen er baseret

paa Kanin Forsøg og den sidste paa Forsøg med Hunde, og fordi det a priori ikke er givet, at Kreatinuri opstaaet paa acidotisk Diæt, under Inanition og efter Phlorhizin Forgiftning er identiske. Da Acidosen kun er diagnosticeret ved Urinens Reaktion, er det endelig heller ikke sikkert, at den virkelig har eksisteret i Vævene, selv om det vel nok er sandsynligt for Kaninernes Vedkommende, da de erfaringsmæssigt ikke er i Stand til at kompensere en usædvanlig Syredannelse ved Dannelse af Ammoniak. Men hos Hundene har der vel næppe været Acidose, da disse, ligesom Mennesker, har en meget elastisk Neutralitets Regulation.

Imidlertid indrommer *Denis & Minot*, 1919 (42), at den Protein-rige Kost, de i 1917 (39) brugte til at vise Sammenhæng mellem Kreatinuri og Protein Omsætning hos Mennesker, var meget sur, medens den Protein-fattige var alkalisk, og de foretager derfor nye Forsøg, hvor de samtidig med den Protein-rige Kost giver Natrium Bicarbonat i tilstrækkelige Mængder til at gøre Urinen alkalisk overfor Lakmus, men uden at dette har nogen Indflydelse paa Kreatinurien. *Steenbock & Gross* naar forøvrigt i 1919 (197) til det samme Resultat udfra deres Forsøg med Grise. Kreatinuri optræder her efter Kasein Fodring, selv om Urinen gøres alkalisk, og Indgift af Saltsyre til fastende Grise er fuldstændig ude af Stand til at give Kreatinuri hos disse; ganske vist ændres Urinens Reaktion ikke væsentlig herved, men Resultatet bekræftes alligevel i 1933 af *Terroine & Champagne* (202), der ved Indgift af Saltsyre til Grise har kunnet ændre pH i Urinen fra 8.8 til 4.6, uden at Dyrene har faaet Kreatinuri, eller at denne er blevet forøget, hvis den fandtes i Forvejen.

I Overensstemmelse hermed finder *Gamble & Goldschmidt*, 1919 (71), at Indgift af Bicarbonat eller Saltsyre til Spædborn er absolut uden Virkning paa Kreatinurien hos disse, og de afviser derfor Tanken om en genetisk Sammenhæng mellem Kreatinuri og Acidose.

Brentano, hvis Arbejder over den intime Sammenhæng mellem Kreatinuri og Glykogen Nedbrydning i Musklerne allerede er nævnt, knytter i Aarene 1932-33 (18, 19, 20) Forbindelse ogsaa mellem Kreatinuri og Acidose. Udgangspunktet er *Bürger & Machwitz'* og *Lauritzen's* iagttagelser, at en diabetisk Acidose altid er ledsaget af Kreatinuri, hvilket hans egne Undersøgelser kan bekræfte. Han opstiller den Hypothese, at enhver Kreatinuri omvendt

er ledsaget af Acidose, men da denne hverken kommer til Udtryk i en Udskillelse af Acetonlegemer i Urinen eller i deres Ophobning i Blodet, nodes han til at antage, at *hvis* en forøget Produktion af Acetonlegemer virkelig finder Sted, maa den holdes i Skak af en lige saa livlig Bortskaffelse (Beseitigung) af disse. Da nu Adrenalin paa flere Punkter virker modsat Insulin, prøver han, om der, svarende til Insulinets Evne til at bortskaffe Ketonlegemer, findes en Evne hos Adrenalinets til at hæmme denne Bortskaffelse.

Dette viser sig at være Tilfældet, thi medens en intravenøs Injection 1 Gram β -Oxysmørsyre hos en normal Person ikke er i Stand til at give en Forøgelse af Blodets Indhold af Stoffet, saa fremkommer der en meget betydelig Stigning, hvis Injectionen foretages en halv Time efter den subcutane Injection af 1 Milligram Adrenalin. Adrenalinets maa altsaa have lammet Bortskaffelsen af β -Oxysmørsyre.

Medens Adrenalin alene hos en normal Person ikke giver nogen Stigning i Blodets Indhold af β -Oxysmørsyre, saa fremkalder en saadan Injection hos et Individ med Kreatinuri uvægerlig en meget betydelig Stigning. Heraf sluttes, at der i ethvert Tilfælde af Kreatinuri ogsaa sker en forøget Dannelse af Ketonstoffer. Det er ikke uden Interesse, at Leveren nu pludselig bliver rehabiliteret som et Organ, der dog kommer til at spille en Rolle i Kreatin Stofskiftet, thi den forøgede Dannelse af Ketonlegemer henlægger *Brentano* til Leveren, medens Bortskaffelsen sker i Musklerne.

Det er saaledes første Gang, der er tilvejebragt experimentelle Holdepunkter for en Teori, der synes at kunne dække alle de *akutte* Former for Kreatinuri. Og det er interessant, at denne Teori knytter Forbindelse mellem de to Faktorer: Acidose og Kulhydrater, der hver for sig har spillet en ikke ubetydelig Rolle i Diskussionen om Kreatinuriens Genese. Men at denne Forklaring ogsaa skulde gælde for de *kroniske* Kreatinurier, maa man vel stadig betvivle, hvilket ogsaa er Resultatet af *Qerol & Reuter's* Forsøg i 1934 (165).

Man maa imidlertid ikke glemme, at *Brentano's* Undersøgelser ikke giver noget experimentelt Holdepunkt for, at der i hans Forsøg sker en forøget *Dannelse* af Kreatin, saaledes som han selv mener. Der er intet, der taler mod den Opfattelse, der nu skal omtales, at Urinens Kreatin kan stamme fra Musklernes Præformede Kreatin.

6. Shaffers Teori.

I det foregaaende er nu omtalt de vigtigste af de Teorier, der har været hævdede til Forklaring af de forskellige Former af Kreatinuri, og det er flere Steder vist, at endnu en Forklaring kunde gøres gældende, den simpleste af dem alle, at Urinens Kreatin kunde hidrøre fra Organismens — og det vil praktisk talt sige Musklernes — Præformerede Kreatin.

Inden man forbavses for meget over, at denne Teori aldrig er blevet alvorligt prøvet, maa man dog atter betænke det Forhold, der flere Gange er blevet understreget, at Kreatinet oprindeligt blev betragtet som et *Stofskifte Produkt* og ikke blev betragtet som en fixeret Bestanddel af Musklerne. Det mærkelige er derfor ikke, at denne Opfattelse næppe blev alvorligt diskuteret, men langt snarere det Forhold, at den alligevel blev fremsat. Og dette var vel næppe engang sket, hvis man tidligere havde opdaget Kreatinurierne hos Børn, Gravide og i Puerperiet, de saakaldte fysiologiske Kreatinurier, thi disse synes paa Forhaand uforligelige med *Shaffer's* Teori, og det er da ogsaa karakteristisk, at efter 1910 — 14, da disse Kreatinurier opdagedes, hører man næppe Teorien nævnt.

Omend Teorien blev foreslaaet i 1907 af *F. G. Benedict* (8) som en Forklaring paa Inanitions Kreatinurien, saa er det dog *Shaffer*, der 1908 (189) med Kraft har hævdet den som Forklaring paa alle de da kendte Former af endogen Kreatinuri, nemlig Feber, *Basedow's* Syge, »other conditions in which there is a rapid loss of muscle protein«, og hos Kvinder i Puerperiet under Involutionen af Uterus. Selv i 1914 (191) hævder han, at Udskillelsen af endogent Kreatin ikke er noget normalt, men er en Folge af Nedbrydning af Muskelvæv, og at det udskilte Kreatin simpelthen er det derved frigjorte Kreatin. I det følgende skal derfor denne Opfattelse af Urinens Kreatin betegnes som *Shaffer's Teori*.

Enkelte andre Forfattere omtaler fra Tid til anden denne Teori, men naar man undtager *Myers & Fine* under Diskussionen af Inanitions Kreatinurien, er det næsten altid kun for — uden nærmere Argumentation — at tage Afstand fra den. Kun af enkelte andre findes den omtalt som en Mulighed, der dog maa tages i Betragtning, saaledes af *W. C. Rose, Dimmitt & Bartlett* i 1918 (172), men i det store og hele har Teoriens Bæreevne aldrig været prøvet. Da *Shaffer's* Teori, i alt Fald med Nutidens Viden om Musklernes Kreatin, maa betragtes som den mest nærliggende Forklaring paa

den endogene Kreatinuri, maa det være det rimeligste først at undersøge, hvor langt denne Opfattelse vil føre, før nye Teorier opstilles. Og saa meget mere som en Opgivelse af Tanken om Kreatinet som et Stofskifte Produkt vil gøre Opstillingen af en anden Teori for Kreatinets Udskillelse i Urinen til et meget vanskeligt Foretagende.

Da Forholdene ved Inanition er forholdsvis enkle, idet Omsætningen af exogene Stoffer jo her er udelukket, skal Kreatinurien ved denne Tilstand først gøres til Genstand for en Undersøgelse.

KAPITEL V

KREATINURIEN VED INANITION

Det er ikke min Hensigt her hverken at give en fuldstændig eller en historisk Redegørelse for de talrige Arbejder, der er udført til Belysning af Kreatinurien under Inanition, da en saadan kan findes andetsteds¹⁾, og da flere af Arbejderne allerede er omtalt i det foregaaende.

Jeg skal derimod, som omtalt i forrige Kapitel, forsøge at veje de Teorier, der er fremsat til Forklaring af Kreatinurien ved denne Tilstand og belyse Sagen med nogle egne Undersøgelser.

Forholdene under Inanition er forholdsvis gennemsigtige, idet en Dannelse af Kreatin fra exogen Kilde helt kan udelukkes. Problemet drejer sig derfor udelukkende om, hvorvidt der under Inanition foregaar en extra Produktion af Kreatin som Følge af et særligt Inanitions Stofskifte, eller om det er muligt helt at forklare Udskillelsen af Kreatin som en Følge af Organismens Vævs- (det vil sige Muskel-) nedbrydning, hvorefter det derved frigjorte Kreatin udskilles efter samme Love, som gælder for exogent Kreatin.

Cathcart fremsatte, 1907 (28), den Forklaring, som ogsaa *F. G. Benedict* (8) ventilerede, og som tydeligt har sin Rod i den gamle, ogsaa af *Folin* hævdede Opfattelse af Kreatinet som et Produkt af Protein Omsætningen, der stadig dannes, at der udskilles Kreatin i Urinen, fordi Organismen under Inanition mangler Evne til at dehydrere Kreatin til Kreatinin. Denne Forklaring er imidlertid saa aabenbar fejlagtig, at den næppe er værd at diskutere. Den støtter sig særlig paa det Forhold, at medens der under Inanition sker en stigende Udskillelse af Kreatin, saa aflager samtidig Udskillelsen af Kreatinin, saa Summen holdes nogenlunde konstant. Men dette Resultat er fundet i meget kortvarige Forsøg med Mennesker, hvor de tilfældige Variationer i Kreatinin Udskillelsen let kan komme til at antyde dette Forhold. I langvarige Dyreforsøg ses,

¹⁾ Se for Exempel *Hunter*.

at Kreatinin Udskillelsen aftager meget langsommere end Kreatin Udskillelsen tiltager, og at denne sidste tilsidst naar Værdier, der langt overgaar Kreatinin Udskillelsens.

Mendel & W. C. Rose, 1911 (139), har en lignende Opfattelse af Kreatin Udskillelsen, men den adskiller sig fra *Benedict's* og *Cathcart's* ved at forudsætte en *forøget Produktion* af Kreatin paa Grund af Mangelen paa Kulhydrater. Dette Kreatin er ikke i Stand til at forbrænde, hvorfor det udskilles. Støtten for denne forøgede Kreatin Dannelse findes i Forsøg, der viser, at medens Musklerne hos fire normale Kaniner indeholder fra 0,45 til 0,53 Procent Kreatin, saa indeholder Musklerne efter Faste indtil 0,60 Procent. De mener endda, at deres Tal antyder, at jo længere Fasten har varet, jo mere Kreatin indeholder Musklerne. Den anden Mulighed for Forklaring af den forøgede Kreatin Procent, at den kunde skyldes en Fjernelse af andre Materialer fra Musklerne, forkaster de under Henvisning til *Urano's* Fund, at Kreatinet findes i en løs Forbindelse i Musklerne, hvorfor det ikke vil være mere sandsynligt, at andre Stoffer fjernes fra Musklerne, medens Kreatinet lades urørt, end omvendt.

Nu er den fundne Stigning i Kreatin Procenten ikke mere overvældende, end at den Forklaring, de forkaster, dog godt kan bruges. *Myers & Fine* viser da ogsaa, 1913 (147), i en lang Række Forsøg, at *Mendel & W. C. Rose's* Forklaring ikke holder Stik, thi vel kommer der en Stigning fra de normale 0,52 Procent Kreatin i Kanin Muskler til 0,60—0,62 Procent under Inanitionen, men fortsættes Fasten tilstrækkelig længe, kommer der altid et udpræget Fald til under den normale Værdi. Stigningen i Begyndelsen af Fasten maa forklares dels som en Følge af Fjernelse af andre Stoffer, dels som Følge af, at noget af det fra det nedbrudte Muskelvæv frigjorte Kreatin oversvømmer Musklerne og bindes i disse.

Myers & Fine har fremlagt et meget vægtigt Materiale til Støtte for *Shaffer's* Teori, der allerede blev fremført 1907 af *F. G. Benedict* (8), som det sandsynligste Alternativ, og som i de nærmest følgende Aar siden blev støttet af de fleste Forfattere.

Det ses af deres Forsøg (Tabel 32, Side 100), at Summen af Kreatin i Kroppen ved Fastens Slutning plus det i Urinen udskilte i alle Tilfælde er mindre, end der efter Beregning fandtes i Kroppen ved Forsøgets Begyndelse, saaledes at der absolut ikke i deres Forsøg kan blive noget Holdepunkt for en forøget Kreatin Produktion under Inanitionen.

Tabel 32.

Data fra Myers & Fine, 1913 (147).

Kanin No.	Inanitions Varighed	Dyrets Kreatin Indhold ved Inani- tions-Begyndelse = $V_{\text{agt}} \times 0,1829$	Kreatin i Kroppen ved Dyrets Død	Kreatin udskilt i Urinen	Kreatin, som der ikke kan gøres Rede for	Kreatin i Kroppen ved Dyrets Død	Kreatin udskilt i Urinen	Kreatin, som der ikke kan gøres Rede for	Forbrændt Protein beregnet efter den gennemsnitlige daglige Udskillelse af		
									Total $\times 2^3$	Kreatin ²⁾ og Kreatinin	Kreatin ³⁾
	Dage	g	g	g	g	0/0	0/0	0/0	g	g	g
37	6	2,82	1,71	0,73	0,38	59	26	15	36,7	34,4	23,4
41	7	4,26	3,87	0,22	0,17	91	5	4	24,1	25,7	6,1
17	8	3,48	2,61	0,79	0,08	75	23	2	33,3	32,1	19,0
13	9	3,59	2,60	0,58	0,41	73	16	11	32,5	23,8	19,0
44	10	3,37	1,69	1,28	0,44	50	38	12	41,7	37,6	24,6
24	11	2,99	1,27	0,91	0,81	46	30	24	37,3	27,3	16,0
40	12	3,35		2,07			62		37,0	38,8	23,7
20	13	3,22	2,19	0,62	0,41	68	19	13	22,4	19,6	9,0
21	14	2,97	1,17	1,26	0,54	40	42	18	25,5	29,0	17,3
23	14	2,66	1,26	1,30	0,10	53	49	8	32,8	27,3	17,9
38	15	3,24	1,88	0,90	0,46	58	23	14	28,0	27,6	11,5
19	15	3,29	1,70	1,24	0,35	51	38	11	30,5	29,4	15,9
43	17	3,17	1,17	1,51	0,49	35	50	15	32,2	25,5	12,1
42	19	3,42	1,28	1,20	0,94	38	35	27	28,3	26,9	12,1
36	22	3,26	1,51	1,55	0,20	47	48	5	26,9	25,2	13,7
39	24	4,13	1,34	1,91	0,88	33	46	21	29,1	31,1	15,4
14	25	3,08	1,91	0,49	0,68	62	16	22	13,7	13,4	3,5
16	27	4,26	1,91	0,89	1,44	55	21	34	19,3	19,0	6,3

1) Kvotient beregnet paa Basis af en Undersøgelse af 12 normale Kaniner, vejende fra 2,56 til 0,69 kg. Myers & Fine, 1913 (146). Anvendes Formlen paa disse 12 Dyr, faas som Regel under 10 % Afvigelse fra den direkte fundne Værdi. Den største Afvigelse (16 %) findes hos det mindste Dyr. Anvendes Formlen paa *Pariset's* 4 Kontrolkaniner (se senere), faas henholdsvis 4,65 — 6,2 — 5,85 — 5,78 g Kreatin per Dyr, medens *Pariset* selv har fundet henholdsvis 4,42 — 6,85 — 7,35 — 6,6 g Kreatin. Hendes Kvotient bliver saaledes højere, nemlig 0,204.

2) Beregnet paa Basis af 3,6 % N i Kanin Muskler.

3) Beregnet paa Basis af 0,52 % Kreatin i Kanin Muskler.

Det er fremhævet af flere Forfattere, særlig *Howe*, *Mattill* & *Hawk*, 1911 — 12 (99, 100), at den stærkt forøgede Kreatin Udskillelse i Slutningen af en lang Faste ikke kan repræsentere de *totalt* tilgrundegaaede Muskler, men maa stamme fra Muskler, der endnu er i Funktion, da Kvælstof Udskillelsen i Urinen er mindre, end man paa det Tidspunkt skulde vente, beregnet ud fra Kreatin Udskillelsen.

Tager man Gennemsnittet for hele Inanitions Perioden, er det modsatte Tilfældet, som det ses af Myers & Fine's Tal (Tabel 32). Men beregner man Muskeldstruktionen i disse Forsøg, ikke paa Basis af Kreatin Udskillelsen, men paa Basis af baade Kreatin og

Kreatinin Udskillelsen, faar man ganske de samme Værdier, som naar man beregner Muskel Destruktionen paa Basis af Kvælstof Udskillelsen.

En elektiv Fjernelse af Kreatinet fra Musklerne kan næppe betragtes som saa usandsynlig som *Mendel & W. C. Rose* mente, da andre Bestanddele som Glykogen og Fedt i hvert Fald kan fjernes, uden at Musklen lider derved. Iøvrigt har jo *Myers & Fine* i de før omtalte Forsøg vist, at der virkelig sker en Nedsættelse af Musklernes Kreatin Indhold i Slutningen af Fasten.

S. R. Benedict & Osterberg har 1914 (10) offentliggjort en Række Forsøg med Phlorhizin diabetiske Hunde, paa Basis af hvilke de argumenterer skarpt mod *Myers & Fine's* Hævdelse af *Shaffer's* Teori. Det essentielle i deres Forsøg er en Paavisning af, at selv om den sædvanlige Protein Nedbrydning under en Phlorhizin Forgiftning forhindres ved Indgift af store Mængder Kreatin-frit Protein, sker der alligevel en betydelig Udskillelse af Kreatin, hvorfor de mener, at Kreatinet dannes ved Omsætning af Protein. Her maa man dog indvende, at Kvælstof Balancen kun er positiv paa en enkelt Dag i et enkelt Forsøg, og dette er naturligvis ikke noget Bevis for, at der ikke ogsaa paa denne Dag sker en Nedbrydning af Muskelprotein.

Som det ses af Tabel 33, nedenfor, taber alle Dyrene betydeligt i Vægt, og beregnes Mængden af nedbrudt Muskelvæv udfra Kvælstof Udskillelsen i Urinen, faas nogenlunde tilsvarende Værdier. Kun i det sidste Forsøg er Kvælstof Deficit ikke tilstrækkeligt til

Tabel 33.

Sammenstilling af Data fra *Benedict & Osterberg* (10) med Beregning af nedbrudt Muskelvæv.

Hund No.	Vægt ved Forsøgets Begyndelse	Vægt ved Forsøgets Slutning	Vægttab	Forsøgets Varighed	Kvælstof optaget under hele Forsøget	Kvælstof udskilt i Urinen under Forsøget	Kvælstof Deficit	Kreatin udskilt i Forsøgets Løb	Nedbrudt Muskelvæv beregnet	
									udfra Kvælstof Deficit ¹⁾	udfra Kreatin Udskillelsen ¹⁾
	kg	kg	kg	Dage	g	g	g	g	kg	kg
31	7,50	4,96	2,54	20	100,84	167,43	66,59	6,45	2,11	1,57
33	13,04	10,88	2,16	9	26,03	75,96	49,93	3,97	1,58	0,97
34	5,90	4,72	1,18	11	8,12	41,24	33,12	2,27	1,06	0,55
30	8,70	6,96	1,74	10	18,60	68,09	49,49	4,93	1,59	1,20
36	13,96	11,90	2,06	12	146,10	194,63	51,47	4,94	1,65	1,20
39	8,20	6,94	1,26	13	117,75	126,72	8,97	4,04	0,29	0,98

¹⁾ Beregnet udfra *Benedict & Osterberg's* 2 Analyser af Hundemuskel: 3,12 % N og 0,41 % Kreatin.

at forklare Urinens Kreatin som stammende fra Muskelprotein, medens derimod Vægttabet er fuldt tilstrækkeligt, hvis man regner med, at dette repræsenterer Muskelvæv. Dette Misforhold maa kunne forklares udfra Kvælstof Indholdet i Fæces. Forfatterne har kun foretaget een Undersøgelse heraf i første Forsøg, og selv om den kun viste en ubetydelig Mængde Kvælstof, kan det ikke udelukkes, at det sidste Dyr har tabt en Del Kvælstof ad denne Vej.

S. R. Benedict & Osterberg's Forsøg kan saaledes ikke siges at berettigede den Slutning, de drager: »The experiments — — definitely show that creatine may be eliminated in the urine in large amounts without any corresponding loss of body tissue or of pre-formed creatine from the muscular tissue«, men deres Forsøg kan rentud regnes som en Støtte for *Shaffer's* Teori. At *Benedict & Osterberg* ikke har kunnet forstaa *Myers & Fine's* Paastand, at den totale Kreatin Mængde i Organismen kan være *reduceret*, samtidig med at Kreatin Indholdet i Musklerne er *steget*, skal blot anføres. De er, som andetsteds nævnt, ikke ene om det.

1934 har *Pariset* (161) søgt at vise paany, at der under en Inanition dannes Kreatin. Ved Undersøgelse af fem Kaniner finder hun, at Kreatinet i Kaninerne ved Inanitionens Slutning -- det under Inanitionen udskilte Kreatin og Kreatinin udgør en større Værdi end den ved Forsøgets Begyndelse beregnede Kreatin Mængde. Men denne Forsker har benyttet den ejendommelige og næppe korrekte Fremgangsmaade at beregne Kreatin Indholdet for Forsøget, *ikke* udfra Middeltallet af de 4 Kontrolforsøg (se Fodnote S. 100), men:

hos Kanin No. 1 og 2 efter Kontrol No. 1,

hos Kanin No. 3 og 4 efter Kontrol No. 4 og

hos Kanin No. 5 efter Middeltallet af Kontrol No. 2 og 3.

Beregner man alle Forsøg under et, og beregner man Kreatin Indholdet for Forsøget efter Middeltallet af de 4 Kontrol dyr, viser det sig da ogsaa, at de to Tal kommer til at svare smukt til hinanden.

Man maa derfor sige, at man udfra et Studium af Litteraturen kommer til det Resultat, at der ikke er Holdepunkt for den Antagelse, at der under Inanitionen sker en særlig Kreatin Dannelse, men at alt tyder paa, at det i Urinen udskilte Kreatin (og Kreatinin) har sin Oprindelse i det ved Inanitionens Begyndelse tilstedeværende Kreatin.

Først og fremmest som en Orientering i hele Kreatinuri Problemet har jeg udført nogle Inanitions Forsøg med Kaniner. De indeholder ikke noget Bevis for *Shaffer's* Teori, men paa den anden Side heller ikke noget, der ikke tvangfrit kan forklares udfra den. De er saaledes at betragte udelukkende som en Illustration til *Shaffer's* Teori.

Egne Forsøg.

Kaninerne har under Forsøget været anbragt i Stofskifte Bure af Højde 32 cm, Længde 45 cm og Bredde 21 cm (se skematisk Illustration i *Gammeltoft's* Disputats, Side 74). Bunden er en Zink Rist, og ved et særligt Rist- og Tragsystem kan Urin og Fæces opsamles hver for sig.

I Forperioden faar Dyrene et Foder bestaaende af Havre, Runkelroer og Gulerodder, og naar Urinen efter nogle Dages Forløb har vist sig kreatinfri, sættes Dyrene paa Inanition. Denne er dog ikke absolut, idet der for at holde en passende Diurese i Gang daglig er givet fysiologisk Saltvand subcutant. Der er ikke gjort Forsøg paa at exprimere eller katheterisere Blæren, og da Dyrene kun lader Vandet med lange Mellemrum (især mod Slutningen af Inanitionen kun 1 Gang i Døgnet's Løb; Blæren kan da indeholde indtil 250 cc), bliver den »daglige« Udskillelse af Kreatin, Kreatinin og Kvælstof naturligvis meget varierende, hvilket imidlertid er ret uvæsentligt i denne Forbindelse.

En Betragtning af Forsøg No. 1 og 2 viser nu en ganske overraskende Forskel; Kanin No. 21 følger det kendte Skema og begynder straks at udskille Kreatin, har en stor Kvælstof Udskillelse (med vel udtalt »præmortel Stigning«), en i det store og hele faldende Kreatinin Udskillelse og en hastig Reduktion af Vægten. No. 20 derimod faar, trods det, at den lever i 30 Dage, overhovedet ikke Kreatin i Urinen. (Kun i den Urin, der staar i Blæren ved Dyrets Død, findes en ringe Mængde Kreatin.)

Dette er et mærkeligt Forhold, da det ellers er kendt, at Kaniner meget let faar Kreatinuri straks ved Begyndelsen af en Inanition, omend Kreatinuriens Grad og den Tid, Dyret overlever, som fremhævet af *Myers & Fine*, 1913 (147), synes at være afhængig af Dyrets Ernæringstilstand ved Inanitionens Begyndelse. Det er rimeligt at sammenligne med *Mc Collum & Steenbock's* Forsøg fra 1912 (135), hvor det vises, at Grise paa Inanition ikke altid faar Kreatinuri. Og deres Forklaring, at disse Dyr under Fasten væ-

Tabel 34. Forsøg No. 1.

Kanin No. 20. Hun. Identisk med No. 2, der for 1 Aar siden blev brugt til Kreatin Belastningsforsøg. Siden har den gaaet i Bur i Kaninstalden. Dens formentlige Alder er ca. 2 Aar.

Dato	Vægt	Urin	Kreatinin	Kreatin	Kreatin Index	N	
1936	g	cc	mgr	mgr		mgr	
6/3	4620	100	155,5	0	102	805	
7/3	4550	250	192,5	0	102,5	1090	
8/3	—	240	183	0	100	1105	
9/3	4590	265	156,5	0	101,5	950	
10/3	4590	200	156	0	98	840	
11/3	4610	200	120	0	98,5	546	
12/3	4600	360	238	0	101,5	1230	
13/3	4580	200	91	0	100	462	
14/3	4550	230	269	0	101	2130	
15/3	4640	152 +	112	0	103	915	
16/3	4595	140	168	0	101	1285	Inanition.
17/3	4500	80	207	0	100,5	1540	100 cc Salt-
18/3	4460	54	139	0	100	1030	vand subc.
19/3	4350	140	220	0	104,5	1870	200
20/3	4370	141	178	0	102	1360	200
21/3	4355	80	116	0	99,5	840	200
22/3	4410	220	268	0	101,5	1620	200
23/3	4300	203	220	0	101,5	1075	200
24/3	4190	140	148	0	100,5	638	200
25/3	4150	140	155	0	98,5	676	200
26/3	4150	140	131	0	101	567	200
27/3	4090	180 +	192	0	102	755	200
28/3	4065	148	150	0	100,5	595	200
29/3	4020	160	175	0	102	672	200
30/3	4040	184	148	0	102,5	528	200
31/3	3990	137	135	0	99,5	482	200
1/4	3970	175	210	0	105	760	200
2/4	3905	144	112	0	100	418	200
3/4	3900	127	140	0	101	418	200
4/4	3910	160	189	0	105	625	200
5/4	3900	73	93	0	102,5	338	200
6/4	3940	165	172	0	100	594	200
7/4	3930	236	212	0	100,5	694	200
8/4 ¹⁾	3800	230	194	0	103,5	690	200
9/4 ¹⁾	3790	230	180	0	102,5	613	200
10/4	3810	223	176	0	99	656	200
11/4	3710	0	—	—	—	—	200
12/4	3860	192	219	0	100	820	200
13/4	3770	73	166	0	100	440	200
14/4	3840	43 ²⁾	30	5	115	197	Dør.

Ingen af Urinerne har indeholdt Aceteddikesyre (Gerhardts Provet) eller Aceton (Legals Provet).

Sektion: Rigtigt Fedtvæv i Oment, Mesenterium og perirenalt. Leveren lyst gulbrun (Fedtlever). Iøvrigt intet at bemærke ved Organerne.

¹⁾ Urinen maalt skønsmæssigt.

²⁾ Blærens Indhold.

Tabel 35. Forsøg No. 2.

Kanin No. 21. Han, nylig indkøbt, ca. 6 Mdr. gl.

Dato	Vægt	Urin	Kreatinin	Kreatin	Kreatin Index	N	
1936	g	cc	mgr	mgr		mgr	
6/3	2950	200	126,5	0	105	490	Sat i Stofskiftebur.
7/3	2860	—	—	—	—	—	
8/3	—	100	98	0	102,5	715	
9/3	—	245	157	0	98	945	
10/3	3020	214	151	0	101,5	960	
11/3	2880	200	139	0	97,5	1070	
12/3	2910	215	144	0	103	1085	
13/3	2860	120	69	0	103	520	
14/3	2830	200	218	0	104	1835	
15/3	2950	160	117,5	0	107	1030	
16/3	2830	0	—	—	—	—	
17/3	2810	102	259	60	120	2150	
18/3	2730	75	127,5	30	120	1410	
19/3	2670	108	129	54	136	1300	
20/3	2630	61	79,5	26	128	805	200
21/3	2660	215	209	70	129	2210	200
22/3	2560	160	158	40	122	1315	100
23/3	2405	220	196	112	149	1790	200
24/3	2310	155	125	83	158	1200	200
25/3	2200	140	97	69	161	1060	200
26/3	2180	245	143	131	179	1510	200
27/3	2115	152	99	121	206	1250	200
28/3	2090	173	112	151	226	1400	200
29/3	2060	167	73,5	138	262	1450	200
30/3	2045	245	114	397	400	3700	200
31/3	1945	226	88	380	473	3450	200
1/4	1820	173	76,5	400	550	3150	150
2/4	1730	200	88,5	580	665	3920	100
3/4	1555	70 ¹⁾	33,3	220	668	1130	100
4/4	1625	Døde i Nat.					

Sektion: Extremit afmagret. Intet Spor af Fedt nogetsteds. Leveren naturlig, bortset fra hasselnødstor Gregarintumor i venstre Leverlap.

Ingen af Urinerne har indeholdt Aceteddikesyre (Gerhårds Prøve), eller Aceton (Legals Prøve).

¹⁾ Blærens Indhold.

sentligt lever af Fedt og derfor nedbryder relativt lidt Protein, er sandsynligvis rigtig.

En saadan Forklaring passer smukt med mine Forsøg, idet No. 20 ved Døden endnu indeholder meget rigeligt Fedt, hvorimod No. 21 ved Døden er ekstremt afmagret, uden det ringeste Spor af Fedt. Det passer ligeledes med den lave Kvælstof Udskillelse hos No. 20, modsat No. 21, samt med Vægten, der efter 30 Dages Inanition kun er reduceret til 85 % af Begyndelsesvægten hos No. 20, men til 57 % hos No. 21 efter kun 20 Dages Inanition.

Tabel 36. Forsøg No. 3.

Kanin No. 22. Indkøbt $21/3$ 36, ca. 6 Uger gammel. Ved Forsøgets Begyndelse ca. 3 Mdr. gammel.

Dato	Vægt	Urin	Kreatinin	Kreatin Index	Kreatin	N
	g	cc	mgr		mgr	mgr
1936	—	105	37,8	?	?	406
2/5	—	105	37,8	?	?	406
3/5	1380	148	42,1	98	0	422
4/5	1380	82	35,2	95	0	376
5/5	1350	23	22,1	110	2,56	205
6/5	1420	60	34	98,5	0	400
7/5	1480	86	47,3	97,5	0	530
8/5	1465	44	28	109	2,93	238
9/5	1385	32	26,5	113	4	243
10/5	1380	48	24,9	109,5	2,74	505
11/5	1300	87	54,4	192	58,1	675
12/5	1290	70	35	170	28,4	470
13/5 2)	1240	105	54,3	118	11,36	646
14/5	1170	100	38,2	101,5	0	350
15/5	1125	77	27,5	157	18,2	313
16/5	1100	133	54,8	241	89,6	866
17/5 2)	1000	33	10,7	103	0	231
18/5	1000	64	19,5	615	103,51	100
19/5	875	481)	12,1	665	78	517

Diarré.
Diarré.
Diarré.
Inanition.
100 cc Tyrode
subc.
100
100
100
100
100
100
100
100
Død.

Sektion: Extremt afmagret. Intet Spor af Fedt. Ingen patologiske Forandringer af Organerne.

1) Blærens Indhold.

2) Dyret var paa disse Dage brudt ud af Buret og har formodentlig ædt noget Foder, spildt paa Gulvet.

Det er sandsynligt, at det forholder sig paa lignende Maade med *Howe, Mattill & Hawk's* berømmelige Hund »Oscar« (1912 (99), der var paa Inanition i 117 Dage og derefter endda var i Stand til at restituere. Denne Hund udmerkede sig netop overfor de andre Hunde paa Inanition, foruden ved den lange Levetid, ved et meget ringe Vægttab og en tilsvarende ringe Kvalstof Udskillelse. Ganske vist udskille den smaa Mængde Kreatin de første 16 Dage af Inanitionen, men dette kan ikke, som Forfatterne mener, skyldes den høje Indgift af Protein i Forperioden *per se*, men simpelthen det, at Proteinet var Kod, og at altsaa Kreatinurien var exogen. Men efter disse 16 Dage følger en Periode paa 44 Dage, hvor Urinen praktisk talt ikke indeholder Kreatin. Først derefter kommer der en tiltagende Kreatinuri.

Det er imidlertid ikke alle fede Individuer, der følger dette Skema. Saaledes fremhæver *Brentano*, 1933 (19), det ejendommelige, at Adipositas Patienter meget lettere faar Kreatinuri end normale Mennesker: »Während dieser erst nach vieltägigem Kohle-

Tabel 37. Forsøg No. 4.

Kanin Nr. 23. Indkøbt $2\frac{1}{3}$ 36, ca. 6 Uger gammel. Ved Forsøgets Begyndelse ca. 3 Mdr. gammel.

Dato	Vægt	Urin	Kreatinin	Kreatin Index	Kreatin	N	
1936	g	cc	mgr		mgr	mgr	
22/4	1000	136	33,5	101	0	275	
23/4	1025	90	28,8	98	0	214	
24/4	1020	100	30,6	104,5	0	238	
25/4	1080	163	33,2	97,5	0	306	
26/4	1100	145	28,4	101	0	250	
27/4	1060	88	26,3	98,5	0	250	Diarré.
28/4	1090	106	26,9	100	0	223	Diarré.
29/4	1080	—	—	—	—	—	Diarré.
30/4	1080	—	—	—	—	—	Diarré.
1/5	1070	73	29,2	100	0	306	
2/5	1145	114	29,9	?	?	269	
3/5	1200	87	23,1	103	0	205	
4/5	1170	78	27	98	0	184	
5/5	1200	100	30,6	98	0	255	
6/5	1210	77	27,2	97	0	291	
7/5	1220	82	26,2	96	0	252	
8/5	1180	40	26,2	107	2,13	202	
9/5	1200	34	25,4	104	0	225	
10/5	1150	15	24,9	108	2,31	314	Inanition.
11/5	1090	34	34	199	39,0	578	100 cc Tyrode
12/5	1115	82	36,5	178	33,1	562	subc.
13/5	1040	110	35,6	130	12,3	574	100
14/5	985	92	28,6	134	11,3	556	100
15/5	950	81	28,3	219	39,0	620	100
16/5	930	132	34,4	290	75,8	1290	100
17/5	840	55	9,3	267	18,0	462	100
18/5	—	58 ¹⁾	8,0	675	53,3	406	Død.

Sektion: Extremt afmagret. Intet Spor af Fedt. Ingen patologiske Forandringer af Organerne.

¹⁾ Blærens Indhold.

hydratentzug, oft nur durch Kombination mit Giften, eine Kreatinurie bekommt, genügt bei jenem schon meistens 24 Stunden einer kohlehydratfreien, calorisch ausreichenden Fleisch-Fettkost, um diese Störung eintreten zu lassen — —«. Det samme er observeret allerede i 1915 af *Folin & Denis* (62) hos to meget adipøse Kvinder paa Inanition. Hos disse ser man desuden smukt Sammenhængen mellem Kreatin i Urinen og høj Kvælstof Udskillelse.

Det var herefter Tanken nærmere at belyse Forskellen mellem ældre, fuldt udvoxede og fede Kaniner, og unge, endnu voxende Dyr, særlig fordi den Lethed, hvormed disse sidste aabenbart udskiller Kreatin, kunde tænkes at give et Fingerpeg til Forstaaelse af de saakaldte »fysiologiske« eller »spontane« Kreatinurier hos voxende Individuer.

Tabel 38. Forsøg No. 5.

Kanin No. 32. Han. Indkøbt $2\frac{1}{3}$ 36, ca. 6 Uger gammel. Ved Forsøgets
Begyndelse ca. 4 Mdr. gammel.

Dato	Vægt	Urin	Kreatinin	Kreatin Index	Kreatin	N	
1936	g	cc	mgr		mgr	mgr	
26/5	2230	81	50	98,8	0	337	
27/5	2250	168	95,5	107,5	8,3	682	
28/5	2320	167	78	106,5	5,9	608	
29/5	2335	139	67,5	105	3,9	448	
30/5	2350	138	83,5	107,5	7,3	595	
31/5	2335	148	71,8	105	4,2	529	
1/6	2380	(100)	(63,7)	107	(5,2)	(515)	
2/6	2380	147	95	101,5	0	780	
3/6	2400	216	86	107	7	846	
4/6	2360	206	98,5	102,5	0	960	
5/6	2380	109	82,5	106	5,7	640	
6/6	2390	126	86,5	107,5	7,5	640	
7/6	2390	160	81,5	103,5	3,3	—	
8/6	2380	136	96,4	114,5	16,2	1470	
9/6	2370	36+	96,4	107	+	454+	
10/6	2450	155	117,5	107	14,2	1500	
11/6	2520	300	103	111,5	13,7	2060	
12/6	2550	—	—	—	—	—	
13/6	—	136	101	106	7,0	955	
14/6	2480	115	95	101,5	0	950	Inanition.
15/6	2300	172	102	126	30,8	870	200 cc Saltvand subc.
16/6	2220	172	65,6	133	25,1	1155	200
17/6	2180	190	143	131,5	52,3	1890	200
18/6	2125	202	100	140	46,4	1160	200
19/6	2030	182	71	144	36,2	930	200
20/6	1990	225	88,6	143	44,2	1085	200
21/6	1910	268	129	146	68,7	1535	200
22/6	1780	164	84,4	165	63,7	935	200
23/6	1770	151	85	169	68	990	200
24/6	1690	163	85,5	165	64,5	1020	200
25/6	1680	200	95,6	153	58,8	1890	200
26/6	1640	183	70	191	73,7	1090	200
27/6	1580	195	74,5	205	91	1325	200
28/6	1530	133	68,2	221	96	1410	200
29/6	1470	142	59,6	296	136	1685	200
30/6	1440	175	65	375	207	2010	200
1/7	1400	170	40	500	232	1435	
2/7	1340	—	—	—	—	—	

Sektion: Extremt afmagret. Intet Spor af Fedt. Ingen pathologiske Forandringer af Organerne.

Medens den første Del af denne Opgave aldrig blev paabegyndt, væsentlig fordi Arbejdet blev ledet i andre Retninger, blev der dog udført 3. Forsøg paa halvt udvoxede Kaniner, som derfor skal gengives. Hos dem genfindes alle de Træk, der karakteriserede Kanin No. 21 (se Forsøg No. 3—4—5, Side 106—108).

Desværre er der ikke foretaget Bestemmelse af Kreatin Ind-

holdet i Kadavrene ved Inanitionens Slutning, saaledes at det er begrænset, hvad disse Forsøg kan bidrage til Diskussionen, om der foregaar en Kreatin Dannelse under Inanitionen. Det ses imidlertid af Tabel 39, at beregner man den Mængde Muskelvæv, der maa være nedbrudt, for at frigøre den udskilte Kreatin Mængde, naar man i alle Tilfælde til Tal, der er lavere end dem, der beregnes ud fra den udskilte Kvælstof Mængde, saaledes at man altsaa ikke behøver at søge efter nogen særlig Kilde for at forklare Udskillelsen af Kreatinet.

Myers & Fine tog ikke i deres Beregninger Hensyn til Kreatinin Udskillelsen, hvad de vel nok burde have gjort ud fra deres Opfattelse af hele dette Spørgsmaal. Det er ikke usandsynligt, at netop Kreatinin Udskillelsen vil forklare, hvorfor de ikke kan gøre Rede for alt Kreatinet i deres Forsøg, og at det fundne Deficit vil forsvinde, naar man indfører denne Faktor i Beregningen. Der synes (se Tabel 32, Side 100) at være en Tendens til, at Deficit bliver større, jo længere Inanitionen har varet, netop svarende til, at der ogsaa vil udskilles mest Kreatinin i disse Tilfælde.

Det er imidlertid muligt paa Basis af de opgivne Tal at fore-

Tabel 39.

Samlet Resultat af de 5 Inanitionsforsøg.

Kanin No.	Alder	Vægt ved Inanitionens Begyndelse		Vægt ved Inanitionens Slutning		Vægttab		Inanitionens Varighed		Udskilt Kreatinin	Udskilt Kreatin	Udskilt Kvælstof	Nedbrudt Muskelvæv beregnet efter		Beregnet Indhold af Kreatin ved Inanitionens Begyndelse ³⁾
		Kvælstof Udskillelsen ¹⁾	Kreatin Udskillelsen ²⁾	g	%	Dage	mgr	mgr	g				g	mgr	
20	ca. 2 Aar	4600	3800	800	17	30	4844	0	22,74	600	0	7350 ⁴⁾			
21	ca. 6 Mdr.	2800	1600	1200	47	20	2098	3062	24,20	950	590	5700			
22	ca. 3 Mdr.	1400	900	500	36	10	331	390	5,67	158	75	2850			
23	ca. 3 Mdr.	1150	800	350	30	9	240	294	5,36	149	55	3350			
32	ca. 4 Mdr.	2500	1350	1150	46	18	1422	1394	23,37	650	268	5100			

¹⁾ beregnet ifl. *Myers & Fine*: 3,6 % N i Kaninmuskul.

²⁾ — — — — — 0,52 % Kreatin i Kaninmuskul.

³⁾ — — — — — *Pariset*: 0,204 % af levende Vægt.

⁴⁾ — — — — — efter en Vægt paa 3600 g, idet Fedtvævet skønsmæssigt anslaaes til 1000 g.

tage en skonsmæssig Beregning. Der er 18 Dyr, som har indeholdt ialt 60,56 Gram Kreatin, beregnet ud fra Kvotienten: 0,182 % af deres Vægt, hvilket derfor svarer til ialt 33,3 kg Kanin ved Forsøgets Begyndelse. Den gennemsnitlige Levetid er 15 Dage. Regner man med $k = 38$ mgr (ifl. *Myers & Fine*, 1913 (146)), faas altsaa $33,3 \times 15 \times 0,038 = 19,1$ g Kreatinin = 22 g Kreatin udskilt under Forsøget. Den Mængde Kreatin, der ikke er gjort Rede for, er 7,78 g. Kreatinin Udskillelsen er derfor tilstrækkelig til at dække denne Mængde, selv om vi tager i Betragtning, at Kreatinin Udskillelsen som Regel synker i Lobet af en Inanitions Periode paa 15 Dage, og at de 22 g egentlig skulde reduceres noget. Man kan derfor snarest sige, at *Myers & Fine's* Resultater tyder paa, at Dyrene alligevel maa have dannet noget Kreatin under Forsøget, et Resultat, som *Pariset* (161), som tidligere nævnt, mente at have fremlagt Bevis for.

Ser vi nu paa Kanin No. 20, saa har den ifølge Beregningen indeholdt 7,35 Gram Kreatin ved Forsøgets Begyndelse. Under hele Inanitionen har den udskilt 4,84 Gram Kreatinin = 5,62 Gram Kreatin, hvilket er langt over de $\frac{2}{3}$ af, hvad den indeholdt ved Forsøgets Begyndelse. Da nu Kreatinin Udskillelsen praktisk talt er konstant under hele Forsøget, maa den ifølge *Myers & Fine's* Kreatinin Teori have sluttet Forsøget med samme Mængde Kreatin, som den begyndte med, og det vil sige, at Dyret maa have dannet noget Kreatin til Erstatning for det, som dets Muskler har tabt i Form af Kreatinin.

Men for en nærmere Betragtning er der intet mærkeligt i dette Forhold, thi det er jo kun, hvad Dyret hele sit Liv har gjort, blot er Materialet hidtil blevet forsynet fra exogen Kilde, medens Dyret nu maa bruge af sit eget Væv dertil.

Man maa forestille sig Forholdene saaledes, at hvor der sker en hastig Nedbrydning af Muskelvæv som Følge af Fasten, vil noget af det derved frigjorte Kreatin virke *besparende* paa den ellers stedfindende Kreatin Dannelse, og derfor vil der være Balance i Regnskabet, som i *Pariset's* Forsøg, medens der i langvarige Forsøg, som i ovennævnte, og i de fleste af *Myers & Fine's* Forsøg, vil være en ringe Nedbrydning af Muskelvæv, og en derfor fortsat Kreatin Dannelse.

KAPITEL VI

KREATINURI HOS BØRN OG DYREUNGER

1. Kreatinuri hos Børn.

1911 fandt W. C. Rose (169), at Børn regelmæssigt udskiller Kreatin i Urinen til op imod Puberteten. Børnene var paa en ukontrolleret, blandet Kost.

Folin & Denis (59) bekræfter dette Fund i 1912, og da Vegetarbørn findes at have en Kreatinuri af samme Størrelse som Børn paa almindelig, blandet Kost, mener de, at Kreatinurien er endogen, dog ikke, som Rose mente, en Følge af et særligt Kulhydrat Stofskifte, men »— — is due to an excessively high level of protein consumption (in proportion to mass of muscles in the body)«.

Denne Teori undersøges, som tidligere nævnt, af Denis & Kramer i 1917 (40), der finder, at Kreatinurien er afhængig af den indgivne Protein Mængde.

Men i 1919 faar Spørgsmaalet en ny Belysning gennem Undersøgelser af Gamble & Goldschmidt (71, 72), foretagne paa Flaskebørn. Disse Forfattere viser klart, at Kreatin Udskillelsen er uafhængig af Mælkens Protein (Kasein), men derimod direkte afhængig af en Faktor, der er tilstede i Vallen, idet Kreatinurien viser sig at være ligefrem proportional med den indgivne Valle Mængde, ligesom den er proportional med den indgivne Mælke Mængde. Dette Forhold kan derfor rimeligst forklares ved, at Vallen indeholder Kreatin, det vil sige, at Kreatinurien er exogen. Dette forudsætter ganske vist, at Børnene udskiller indgivet Kreatin kvantitativt, men det er netop i Overensstemmelse med, hvad de i Forvejen har fundet. Med Hensyn til Mælkens Indhold af Kreatin, er deres Undersøgelser dog ikke i Stand til at give paa-lidelige Oplysninger.

Egne Undersøgelser.

Gamble & Goldschmidt's Undersøgelser forekom mig saa interessante og tillidsvækkende, at jeg besluttede at undersøge Spørgsmaalet fra deres Synspunkt.

Som Genstand for mine første Undersøgelser valgte jeg ganske nyfødte Børn. Er Kreatinurien exogen, skulde disse ikke have Kreatin i Urinen. Børn lader undertiden Vandet umiddelbart efter Fødselen, og det lykkedes derfor, ved nogen Paapasselighed, at opsamle nogle Prover af denne Urin, tilstrækkeligt til en Analyse.

Tabel 40.

Undersøgelse af Urinen fra nyfødte Drengbørn.

Dreng No.	Preformeret Kreatinin	Total Kreatinin	Kreatin Index	Kreatin
	mgr %	mgr %		mgr %
1	7,6	7,5	98,7	0
2	12,0	12,0	100	0
3	4,38	4,90	112	0
4	6,38	5,55	87	0
5	6,80	7,40	109	0
6	39,45	40,25	102	0

Som det ses af Tabel 40, er Urinerne meget stærkt fortyndede, og af denne Grund er Bestemmelserne behæftede med en ret betydelig Fejl, saaledes som det fremgaar af den meget varierende Kreatin Index. Men ingen af Urinerne indeholder Kreatin.

2. Mælkens Indhold af Kreatin.

Som det næste Led i Undersøgelserne har jeg forsøgt at bestemme Indholdet af Kreatin og Kreatinin i Mælk.

Hertil er meddelt flere Metoder, men ingen er egnede, fordi Mælkesukkeret ved de forskellige Procedurer, først og fremmest ved Opvarmning med Syre, omdannes til kromogene Substanser.

Folin's Metode fra 1914 (56) er ubrugelig, da den ifølge *Denis & Minot*, 1919 (43), giver to Gange for høje Værdier. *Wilson & Plass'* Metode fra 1917 (223) er ifølge *Gamble & Goldschmidt*, 1919 (72), heller ikke paalidelig.

Denis & Minot søger, 1919 (43), at undgaa Mælkesukker Fejlen ved enten at sætte Mælkesukker til Standard Opløsningen, eller ved at udfælde Mælkesukkeret med Kalkmælk og Kobbersulfat ad modum *Salkowsky van Slyke*. Med den førstnævnte Fremgangsmaade finder de 1,1 til 1,4 mgr% Kreatinin og 3,1 til 4 mgr% Kreatin i baade Komælk og Kvindemælk.

Jeg har efterprovet den anden Fremgangsmaade, da den før-

ste syntes mig utiltalende i sit Princip, men fundet den uheldig, særlig da det ikke kan forhindres, at der dannes Hinde (af CaCO_3) paa Overfladen af den alkaliske Pikrinsyre Opløsning, der sætter sig paa Kolorimetrets Dykkelegemer og gør Aflæsningen meget unøjagtig. Hertil kommer, at det ikke er muligt at genfinde mere end en ringe Brøkdel af det som Kontrol tilsatte Kreatin og Kreatinin.

Jeg har derfor benyttet den Fremgangsmaade, der nu i flere Tilfælde er benyttet til Isolering af Kreatinin fra Blodet, nemlig Adsorption til Fullerjord. Problemet er, om denne Undersøgelse kan gøres kvantitativt i Nærværelse af Mælkesukker. Dette er Tilfældet, ganske vist adsorberes der noget Sukker, men ved at eluere Fullerjorden og adsorbere paany, lykkes det at undgaa ethvert Spor af Sukker. Ligeledes er det nødvendigt at ryste med 3 Portioner Fullerjord, da en Kontrol viste, at der ved en enkelt Rystning fjernedes 83,5 % og ved to Rystninger 98,2 % af Opløsningens Kreatinin. Elueringen maa paa lignende Maade foretages med 3 til 5 Hold Vand, efter den tilstedeværende Kreatinin Mængde, inden man kvantitativt har fjernet alt Kreatinin, saa Eluatet ikke længere giver *Jaffé's* Reaktion.

Efter at denne Vej saaledes er fundet farbar, er der foretaget Analyse af Valle, Komælk og Kvindemælk.

Deproteinisering foretages ad modum *Folin & Wu*, dog saaledes, at Fortynding saa vidt muligt undgaas, idet Natrium Wolfamatet tilsættes i Substans, 20 Gram per Liter Valle, 100 Gram per Liter Mælk, og opløses under Opvarmning til 60–70°, hvorefter Svovlsyren tilsættes i en 3,83 n Opløsning, 35 cc til en Liter Valle og 175 cc til en Liter Mælk. Massen centrifugeres, og til en bestemt Del af Filtratet (i Reglen 500 til 800 cc) sættes 50 cc mættet Opløsning af Oxalsyre, og Væsken rystes 3 Gange med Fullerjord, 5 til 25 Gram per Gang, alt efter den tilstedeværende Kreatinin Mængde. Fullerjorden skilles fra Væsken igen ved Centrifugering.

Til den samlede Mængde Fullerjord sættes 10 til 20 Gram Magnium Oxyd (MgO) og Vand, til Opslemningen bliver tynd vællingagtig. Der rystes kraftigt nogle Minutter, centrifugeres, og det vandklare Eluat afhædes. Dette gentages som nævnt, til Eluatet ikke mere indeholder Kreatinin.

I det samlede Eluat foretages Bestemmelsen af Kreatinin kolorimetrisk. Naar saa store Væske Mængder er anvendt i mine Forsøg, var det ganske vist ud fra den Tanke at fremstille Krea-

tininet krystallinsk, men dette blev opgivet, da jeg fandt den kolorimetriske Bestemmelse tilfredsstillende, saaledes som ogsaa *Gaebler* (67) fremhæver, hvor det drejer sig om Isolering fra Blodfiltrater. Det forstyrrende Element, Sukkeret, er fjernet, og en Undersøgelse af Eluatets Kvælstof Indhold viste hver Gang, at medens der i det første Eluat var ca. 40 % mere Kvælstof end svarende til det kolorimetrisk bestemte Kreatinin, var Kvælstof Indholdet i andet Eluat kun ca. 10 % for højt.

Total Kreatinin bestemmes efter Omdannelse af Kreatinet til Kreatinin, idet der til for Exempel 800 cc Filtrat sættes 160 cc 4 n Saltsyre, hvorefter Væsken opvarmes i Thermostat til 60—70° i 2 Døgn. Efter Neutralisation af Saltsyren foregaar Bestemmelsen ganske som beskrevet. Kreatinet er da = Total Kreatinin ÷ Præformeret Kreatinin Gange 1,16.

Tabel 41.
Kreatin og Kreatinin i Mælk.

	Undersøgt Mængde	Tilsat		Fundet		
		Kreatinin	Kreatin	Præform. Kreatinin	Total Kreatinin	Kreatin
	cc	mgr %	mgr %	mgr %	mgr %	mgr %
Vand.....	1000	1,00	0	0,85	—	—
3 % Mælkesukker- opl.....	1000	1,00	0	0,86	—	—
Valle.....	1000	1,00	0	2,02	—	—
Valle.....	2000	0	0	1,02	4,96	4,20
Valle.....	1000	0	1,00	—	6,62	6,50
Komælk.....	3000	0	0	0,73	4,02	3,82
Komælk.....	1000	0	5,00	—	8,04	8,50
Kvindemælk ¹⁾	1740	0	0	0,89	1,46	0,65

¹⁾ Blanding fra flere Kvinder, indsamlet paa Rigshospitalets Fødeafdeling A og B.

Som det ses af Tabel 41 er Kreatinin Mængden i Mælken af samme Størrelse som i Plasma, og der er ingen Forskel paa Komælk og Kvindemælk. Dette svarer i det store og hele til det Resultat, som de fornævnte rent kolorimetriske Metoder har givet.

Derimod har Undersøgelsen afsløret en meget væsentlig Forskel mellem Komælk og Kvindemælk med Hensyn til Indholdet af Kreatin, idet Komælken og Vallen deraf indeholder 4 til 5 mgr⁰/% Kreatin, medens Kvindemælken indeholder under 1 mgr⁰/% En

saadan Forskel er aldrig blot antydet med de andre Metoder, men er netop hvad *Gamble & Goldschmidt* (72) havde en Formodning om, udfrå et Studium af Kreatinurien hos et Brystbarn, men uden at kunne faa det bekræftet ved deres egne Undersøgelser af Mælk.

3. Kreatinurien hos nyfødte Børn.

Konsekvensen af denne Forskel mellem Komælk og Kvinde-mælk maa være den, at saafremt Mælkens Kreatin overhovedet har nogen Indflydelse paa Kreatinurien hos Spædbørn, maa der være en afgørende Forskel paa Kreatinurien hos Flaskebørn (Komælks-børn) og Brystbørn.

Nu er praktisk talt alle Undersøgelser paa Spædbørn foretaget paa Klinik- eller Børnehjemsbørn, og det er derfor ikke saa underligt, at det er blevet slaaet fast igennem talrige Undersøgelser, at Kreatinuri er et normalt Fænomen hos *alle* Spædbørn.

Som nævnt anede *Gamble & Goldschmidt*, 1919 (72), en anden Sammenhæng, idet et af deres Spædbørn, som fik Brystmælk, havde en meget ringe Kreatin Udskillelse. Undersøger man nu Litteraturen, viser det sig, at dette ikke er enestaaende.

1910 meddeler *Amberg & Rowntree* (4) eet blandt fem undersøgte Tilfælde, hvor der ikke fandtes Kreatinuri. *Schiff & Bálint* fandt ligeledes eet blandt 13 Tilfælde i 1921 (179). Begge disse var Brystbørn. *Sedgwick* meddelte, 1910 (187), Undersøgelser af fire Børn de første Dage efter Fødselen; en af disse havde ikke Kreatinuri den første Dag og en anden ikke de første tre Dage. 1922 meddelte *Beumer* (12), uden yderligere Kommentar: »nicht in jedem Säuglingsurin findet sich Kreatin vor«, og *Paffrath & Ohm* skriver, 1933 (154): »5 in den ersten 3 Lebenswochen untersuchte Frühgeborene hatten wider Erwarten nur eine ausserordentlich geringe Kreatinausscheidung. Frühgeburten im Alter von 4—7 Monaten schieden im Durchschnitt 10 % Kreatin aus. Die Kreatinausscheidung blieb also hinter der von gleichaltrigem ausgetragenen Säuglingen erheblich zurück«. I denne Forbindelse er det netop af Interesse, at: »Die in den ersten Lebenswochen untersuchten Frühgeburten wurden ausschlieslich mit Frauenmilch ernährt. — Die älteren Frühgeburten welche die 3000 g Grenze überschritten hatten erhielten die übliche Kuhmilchmischung bzw. Breikost«.

Spørgsmaalet er nu, om det i Mælken fundne Kreatin er tilstrækkeligt til at forklare Flaskebørnenes Kreatinuri.

Tabel 42.

Sammenligning mellem Urinens og Fødens Indhold af Kreatin hos Spædbørn¹⁾.

Patient No.	Køn	Alder	Vægt	Diagnose	Kost		Urinens Indhold af			Beregnet daglig Udskillelse af ²⁾		Kostens Indhold af Kreatin (beregnet ³⁾)
					Art ²⁾	Mængde	Kreatinin	Kreatin Index	Kreatin	Kreatinin	Kreatin	
		Mdr.	g			cc	mgr %		mgr %	mgr	mgr	mgr
1	♂	4	5350	Myatonia cong.	2M+1B	200 5	11,56	336	31,60	80	220	34
2	♂	4	6090	Hjernesclerose	2M+1B	225 5	13,48	140	6,30	91	42	38
3	♂	6	7100	Katarrhalia	3M+1B +Væll.	225 3 225 2	27,60	268	46,40	106	206	43
4	♀	10	6150	Dyspepsia chron.	3M+1B +Væll.	225 3 225 2	24,20	134	9,50	92	36	43
5	♂	2	3050	Atrofia	Ammem.	60 7	11,80	100	0	46	0	3
6	♂	1½	2850	Ante tempus nat.	3M+2B	100 7	8,40	137	3,57	43	19	21
7	♀	6	6000	Stenosis pylori	3M+1B	200 5	28,20	230	36,60	90	136	38
8	♂	4	3500	Ante tempus nat.	1M+1B	100 7	13,96	115	2,50	53	9	18
9	♀	6	5870	Gastroenteritis antea	2M+1B	150 7	18,16	116	3,18	88	16	35
10	♂	5	4100	Dyspepsia	3M+2B	125 7	19,60	109	2,06	62	7	26
11	♂	3½	6150	Katarrhalia	3M+1B	225 4	9,24	161	6,50	92	66	34
12	♀	4	4000	Nutr. mal. seqv.	3M+2B	150 6	10,30	138	4,55	60	27	28
13	♀	6	5300	Dyspepsia chron.	2M+1B	200 4	13,80	134	5,45	80	31	26
14	♂	7	7100	Dyspepsia chron.	3M+1B	225 4	17,00	138	7,50	107	47	34
15	♂	7	7200	Dysp. Bronchitis	M +Væll.	225 2 225 2	34,60	157	22,80	108	72	45
16	♂	5	4800	Gylpning	3M+1B	225 5	24,60	149	14,00	72	41	43
17	♂	5½	5210	Dyspepsia chron.	2M+1B +Kærn.	225 3 225 2	20,40	152	17,70	78	47	23
18	♂	10	7100	Rachitis	M +Væll. +Kærn.	200 1 200 2 200 2	38,40	139	17,40	107	48	30
19	♂	5	6270	Spasmodifilia	3M+1B	225 5	28,80	142	14,00	94	46	43

¹⁾ Materialet fra Rigshospitalets Børneafdeling.

²⁾ M = Børnemælk; B = Bygvand.

³⁾ Beregnet ud fra en Kreatinin Koefficient (k) paa 15. Kreatin Udskillelsen er derefter beregnet ud fra den daglige Kreatinin Udskillelse, samt Kreatin Index.

⁴⁾ Der regnes med 50 mgr Kreatin per Liter Komælk (og 6 mgr per Liter Ammemælk).

Som en Orientering har jeg derfor undersøgt Urinen fra en Del Flaskebørn. (Tabel 42, Side 116.)

En Betragtning af Tabel 42 viser nu, at i 11 af de 19 Tilfælde er Urinens Kreatin Indhold mindre end, eller omtrent lig med Mælkens Kreatin Indhold. De øvrige 8 kan med nogen Rimelighed ventes at repræsentere patologiske, for Exempel febrile, Kreatinurier, da der ikke er foretaget noget Udvalg i dette Hospitalsmateriale.

Man kan derfor konkludere, at Kreatin Indholdet i Flaskebornenes Kost i de fleste Tilfælde er tilstrækkeligt til at forklare Urinens Indhold af Kreatin, under den Forudsætning, at Spædbørns Kreatin Tolerance er minimal.

Det viste sig at være en meget vanskelig Ting at skaffe Urin fra Brystbørn, da disse jo i Almindelighed maa søges ude i Hjemmene. Og selv her synes de at være sjældne Fugle, da de i et meget stort Antal Tilfælde faar »Flaske til Hjælp«. Det samme gælder om Børnene paa et Børnehjem, hvor Mødrene kun i et Faatal var i Stand til at ernære Børnene tilstrækkeligt ved Brystet. Alle disse Undersøgelser er samlede i Tabel 43.

Tabel 43.
Undersøgelse af Urin fra Brystbørn.

	Vægt	Køn	Alder	Præ- formeret Krea- tinin	Total Krea- tinin	Krea- tin Index	Beregnet daglig Udskillelse af	
							Krea- tinin	Kreatin
	g		Mdr.	mgr %	mgr %		mgr	mgr
1 Børnehj. 1870	3550	♂	1/2	4,38	4,43	101	53	0
2 —	7260	♀	4	6,45	7,85	122	109	28
2 —				7,02	8,90	127	109	34
3 —	2990	♀	1/2	8,34	11,04	132	45	17
3 —				7,20	9,16	127	45	14
4 —	6100	♀	5 1/2	5,98	8,30	139	92	42
4 —				7,60	8,84	116	92	17
5 —	3850	♀	2 1/2	9,52	9,26	97,5	58	0
5 —				7,84	8,90	114	58	9
6 Privat	—	♂	2 1/2	14,50	17,40	120		+
7 —	—	♂	—	31,0	32,0	103		0
8 —	—	♂	—	9,72	11,36	117		+
9 —	—	♂	—	18,0	18,2	101		0
10 —	—	♂	—	10,0	10,3	103		0

Til Tabel 43 skal iøvrigt ogsaa henregnes Patient No. 5 fra Tabel 42, som ogsaa blev ernæret med Brystmælk og ikke havde Kreatinuri.

Omend man nu ikke, paa Basis af denne orienterende Undersøgelse, kan udtale den før Undersøgelsen ventede Konklusion, at Brystbørn ikke har Kreatinuri, saa kan man dog efter denne Undersøgelse og det førnævnte Litteraturstudium konkludere, at *alle de Spædbørn, der ikke har Kreatinuri, er Brystbørn.*

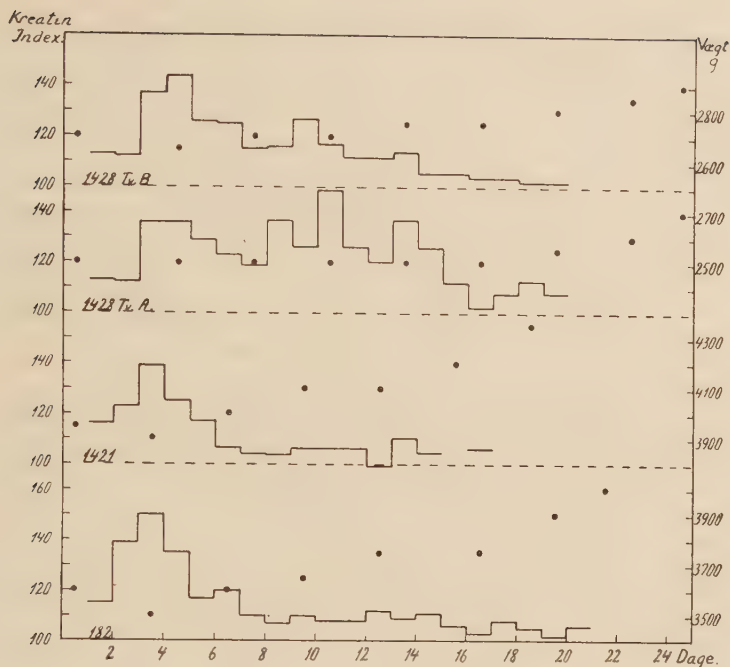
For de øvrige Børn, som har Kreatinuri, trods Ernæring med Kreatin-fri Brystmælk, maa der gøre sig een eller flere andre Faktorer gældende. I hvilken Retning disse skal søges, giver en Undersøgelse af de nyfødte Børn paa Fødselsstiftelsen et Fingerpeg om. Der undersøgtes foreløbig en enkelt Urinprøve fra en Række Børn, som viste følgende:

Alder, Dage:	1	2	3	5	6	6	6	7	7	7	9	12	25
Kreatin Index:	128	111	113	129	130	110	109	139	107	109	117	122	105

Altsaa, til Trods for, at Børn fodes uden Kreatinuri, saa udvikler de alle Kreatinuri straks efter Fødselen. Og da denne Kreatinuri ikke kan være exogen, da Brystmælk ikke indeholder Kreatin, maa man altsaa slutte, at *denne Kreatinuri er endogen.*

Da der nu, som tidligere nævnt, er Grund til at antage, at unge Individer lettere faar Kreatinuri end ældre, besluttede jeg at undersøge nogle Spædbørn lige fra Fødselen for at se, om der var nogen Relation mellem Kreatinurien og den delvise Inanition, som Børnene er underkastede, inden Moderens Mælkesekretion er kommet i Gang, og som blandt andet viser sig i et større eller mindre Vægttab.

Alle disse Undersøgelser, der er gengivet i Tabel 44 og i Figur 11 og 12, er foretaget paa Drengbørn, fordi det er forholdsvis let at opsamle Urinen kvantitativt, naar man hertil benytter en Retort med afsavet Hals, der kan pakkes ind i Bleen. Trods megen Omhu fra Sygeplejerskernes Side kan det dog ikke undgaas, at noget af Urinen af og til gaar tabt, og saaledes unddrager sig Beregning. Et Tab er hver Gang angivet ved et $\div$. At skønne om, hvor meget dette $\div$ betyder, er højst usikkert. Lige efter Fødselen, hvor Diuresen er ringe, er det næppe mere end 10 cc, medens det senere, hvor en rigelig Diurese er kommet i Gang, sandsynligvis ofte er 30 cc. Imidlertid er disse Tab ikke saa hyppige, at de betyder noget væsentligt for Bedømmelsen af Resultatet.



Figur 11. Den spontane, postnatale Kreatinuri hos Spædbørn i Forhold til Legemsvægten. For at eliminere tilfældige Variationer i Kreatin Udskillelsen, er *Kreatin Index* indtegnet paa Ordinaten i Stedet for Kreatin Udskillelsen i absolute Tal.

Urinens Kvælstof Indhold er undersøgt for at kunne sammenligne Kvælstof Optagelsen med Kvælstof Udskillelsen.

Den indtagne Mælkemængde, hvor Barnet er ernæret ved Brystet, er bestemt ved Vejning af det paaklædte Barn før og efter, det har drukket. Den saaledes bestemte Mængde maa skønnes at være behæftet med en Fejl paa ca. 10 Gram, men paa Dagsportionen, der fremgaar af flere Vejninger, vil dette naturligvis sjældent hobes sammen til en større Fejl.

De første Dage, inden Mælkesekretionen er kommet rigtig i Gang, har alle Børnene faaet vexlende Mængder Sukkervand, men dette fremgaar ikke af Tabellerne.

Mælkens Kvælstof Indhold er beregnet i Overensstemmelse med *Hammett's* Analyse (84) af Mælken fra 8 Kvinder de første 11 Dage efter Fødselen. *Hammett* finder Kvælstof Indholdet paa 3. Dag 0,552 %, paa 5. Dag 0,274 %, paa 7. Dag 0,254 % og paa 11. Dag 0,229 %. En saadan Beregning kan aldrig gøre Krav paa at være andet end groft skønsmæssig. Naar Mælkesekretionen er ringe,



Figur 12. Som Figur 11.

maa disse Middeltal give for smaa Værdier, da Torstof Indholdet synker, efterhaanden som Sekretionen oges, og omvendt vil man faa for store Værdier, naar Sekretionen er rigelig. Hammell's Analyse er desuden foretaget paa en ringe Prove af udmalket Mælk, og ikke paa en Prove af Mælken, der opsamles ved en total Tomning af Brystet, hvilket atter giver en Unøjagtighed, fordi Torstof Indholdet varierer fra Begyndelsen til Slutningen af Udmalkningen.

Tabel 44 viser nu en Del Træk, der er fælles for alle de 9 undersøgte Børn.

Vægten synker de første Dage efter Fødselen, hvilket vel nok for en Del skyldes Indtørring som Følge af den ringe Væskeoptagelse og giver sig til Kende ogsaa i den stærkt koncentrerede Urin, men for en Del maa den skyldes Fødens kaloriemæssige Utilstrækkelighed, som det ses af den ringe Mælkemængde for disse første Dage.

Hos alle Børnene ser vi nu i denne Tid en Kreatinuri, der ud-

Tabel 44.

Den spontane postnatale Kreatinuri og dens Afhængighed af Ernæringens Utilstrækkelighed.

	Al- der	Urin	Præf. Krea- tin	Krea- tin Index	Udskilt			Mælk		Vægt
					Krea- tinin	Krea- tin	N		N	
1936	Dage	cc	mgr %		mgr	mgr	mgr	g	mgr	g
182 A/36.										
Febr.										
12	1	22	96,50	115	21,20	3,69	148	40	221	3600
13	2	6÷÷÷	55,50	139	3,30	1,48	28	185	1040	
14	3	103÷÷÷÷	16,64	150	17,20	10,00	191	315	1740	3500
15	4	212÷÷÷÷	16,70	135	35,40	14,26	338	420	1150	
16	5	225÷÷	16,00	117	36,00	10,90	370	450	1235	
17	6	271÷÷÷÷	15,20	120	41,20	7,10	497	480	1220	3600
18	7	240÷÷÷÷÷	14,30	110	34,30	3,98	406	400	1030	
19	8	283÷÷	13,98	107	39,60	3,98	453	480	1100	
20	9	287÷	13,98	110	40,20	4,66	442	390	896	3650
21	10	273÷÷÷÷	14,24	108	39,00	3,13	390	460	1055	
22	11	156÷÷÷÷÷	15,40	108	24,00	2,22	223	470	1060	
23	12	275	15,84	112	43,60	5,23		450	1060	3750
24	13	161÷÷÷÷	17,10	109	27,50	2,87		550	1260	
25	14	140÷	19,76	111	27,60	3,52		540	1240	
26	15	120÷÷÷÷÷	17,44	106	20,90	1,46		500	1145	
27	16	192÷	15,20	103	29,20	0		560	1285	3750
28	17		15,52	108				560	1285	
29	18	158÷÷	17,10	105	27,00	0		590	1350	
Marts										
1	19	151÷	16,08	102	24,30	0		510	1170	3900
2	20	74÷÷÷÷÷	12,28	106	9,10	0		520	1190	
3	21							590	1350	4000
183 A/36. Tvilling A.										
Febr.										
12	1	5	145,50	108	7,30	0,67	40	50	276	2900
13	2	10÷÷	159,00	124	16,00	4,46	80	125	690	
14	3	100÷÷÷÷÷	21,50	127	21,50	7,00	182	150	830	2750
15	4	170÷÷	18,80	116	32,00	5,95	284	245	670	
16	5	170÷	12,95	116	22,00	4,08	210	300	825	
17	6	306	14,04	110	43,00	5,00	395	400	1015	2750
18	7	251÷÷	13,44	107	33,80	3,90	370	400	1015	
19	8	247÷	14,96	103	37,00	0	412	440	1010	
20	9	305	14,36	102	43,80	0	522	390	896	2900

(Fortsættes)

(Fortsat)

1936	Alder	Urin	Præf. Krea- tinin	Krea- tin Index	Udskilt			Mælk		Vægt
					Krea- tinin	Krea- tin	N		N	
	Dage	cc	mgr %		mgr	mgr	mgr	g	mgr	g

Febr.

183 A/36. Tvilling B.

11										2250
12	1	37	53,25	100	20,00	0	121	10	55	
13	2	25	151,00	119	38,00	7,20	189	75	414	
14	3	49 ÷ ÷	29,30	119	14,50	3,96	95	95	525	2150
15	4	103 ÷ ÷ ÷	19,20	120	20,00	5,16	126	190	520	
16	5	75 ÷ ÷ ÷	24,70	133	18,50	8,55	147	300	820	
17	6	135 ÷ ÷	18,71	129	25,30	8,45	206	300	765	2200
18	7	112 ÷ ÷	17,92	110	20,10	2,36	152	340	865	
19	8	143 ÷ ÷	13,86	108	19,80	1,80	160	390	895	
20	9	171 ÷	12,88	110	22,00	2,32	178	340	780	2300

188 A. 36.

11										3300
12	1	0						40	220	
13	2	27	119,20	114	32,20	5,20	253	90	495	
14	3	7 ÷ ÷	113,00	127	7,90	2,47	63	120	665	3150
15	4	22 ÷	93,40	167	20,60	16,00	197	210	575	
16	5	72 ÷	27,80	164	20,00	14,80	203	250	685	
17	6	68 ÷	39,80	158	27,00	18,20	280	390	990	3200
18	7	79 ÷ ÷ ÷	23,40	159	18,50	12,60	201	370	940	
19	8	63 ÷	25,20	143	15,90	7,90	148	380	870	
20	9	84	21,50	146	18,10	9,60	159	410	940	3200

Marts

353 A 36.

17	0	71	35,80	107	25,40	2,06	268	20	110	4450
18	1	47	75,60	140	35,60	16,50	370	215		
19	2	95	53,50	153	50,80	31,20	550	370		4200
20	3	180	23,50	135	42,30	17,20	405	440		
21	4	182 ÷	17,00	118	31,00	6,60	295	500		
22	5	198 ÷	16,80	109	33,30	3,50	321	470		4250
23	6	238	15,50	110	36,90	4,30	414	420		
24	7	215	13,90	112	30,00	4,20	344	460		4250
25	8	180	16,70	108	30,10	2,80	358	440		4250

356 A 36.

18	0									3700
19	1	20	150,00	107,5	30,00	2,25	159	50	276	
20	2	8 ÷ ÷ ÷	92,00	106	7,40	1,00	96	85	470	
21	3	24	124,50	121	30,00	7,30	205	160	880	3500
22	4	14 ÷ ÷ ÷	78,20	128	11,00	3,56	96	170	465	
23	5	55	30,90	133	17,00	6,45	197	280	770	
24	6	62 ÷	34,90	127,5	21,60	6,90	262	300	760	3600
25	7	74	32,60	107	24,10	1,94	245	340	865	
26	8	83 ÷ ÷ ÷	21,60	106	17,80	1,24	167	310	710	
27	9	100 ÷ ÷ ÷	24,00	105	24,00	1,39	210	370	850	
28	10	140 ÷ ÷ ÷	23,90	104,5	33,40	1,74	260	370	850	
29	11									3750

(Fortsættes)

(Fortsat)

1936	Alder	Urin	Præf. Krea- tinin	Krea- tin Index	Udskilt			Mælk		Vægt
					Krea- tinin	Krea- tin	N		N	
Dage		cc	mgr %		mgr	mgr	mgr	g	mgr	g
Nov. 1421 A/36.										
11	0									3950
12	1	ca. 1		116				25	138	
13	2	23 ÷ ÷	106,00	122,5	24,40	6,35	138	120	660	
14	3	70 ÷ ÷	42,25	139	29,60	13,40	217	180	1000	3900
15	4	115	15,85	125	18,25	5,30	334	310	850	
16	5	200	13,86	117	27,72	5,45	233	370	1015	
17	6	268	10,36	106,4	27,80	1,98	182	480	1220	4000
18	7	219 ÷ ÷ ÷ ÷	7,56	104	16,50	0	101	530	1350	
19	8	273	9,72	103,5	26,50	0	142	540	1240	
20	9	320	8,68	106	27,80	1,98	150	570	1310	4100
21	10	136 ÷ ÷	12,50	106	17,00	1,18	89	610	1400	
22	11	200 ÷	12,90	106	25,80	1,80	128	510	1170	
23	12	286 ÷	9,82	99	28,10	0	134	610	1400	4100
24	13	233	7,30	110,5	17,00	2,07	79	550	1260	
25	14	172 ÷ ÷	10,90	104,5	18,75	0	88	560	1285	
26	15				40,70		199	490	1125	4200
27	16	326 ÷	10,00	106	32,60	4,40	159	460	1055	
28	17				35,25		189	520	1190	
29	18									4350
1428 A/36. Tvilling A.										
12	0									2500
13	1	10,5	56,00	113	5,90	0,90	38	10	55	
14	2	9 ÷	80,00	112	7,20	1,00	49	80	440	
15	3	56	36,50	136	20,40	8,50	169	140	775	
16	4	113	20,40	136	23,00	9,65	206	90	246	2500
17	5	96	21,60	129	20,70	6,95	157	170	465	
18	6	187 ÷	7,78	123	14,50	3,90	151	240	610	
19	7	147	12,54	119	18,40	4,06	129	180	455	2500
20	8	185	7,46	136,5	13,80	5,83	121	220	505	
21	9	255 ÷	8,22	126,5	21,00	6,45	176	220	505	1)
22	10	267	6,65	149	17,70	10,00	161	280	640	2500
23	11	200 ÷	8,70	126	17,40	5,23	166	280	640	
24	12	160 ÷	9,72	120,5	15,60	3,70	116	320	735	
25	13	161 ÷	6,54	137,5	10,50	4,57	81	240	550	2500
26	14	238	6,08	126	14,40	4,35	108	300	690	
27	15	197	10,30	112	20,30	1,96	148	510	1170	
28	16	137 ÷	9,82	102	13,50	0	142	410	940	2500
29	17	288 ÷	6,60	108	19,00	1,71	153	420	965	
30	18	188 ÷ ÷	7,60	113	14,30	2,15	117	400	920	
Dec.										
1	19	129 ÷	8,18	108	10,50	0,98	109	370	850	2550
2	20				13,70		158	430	985	
3	21				16,50		165	475	1090	2)
4	22				19,80		290	540	1235	2600
5	23				27,40		400	520	1190	
6	24									2700

1) cont. Bryst.

2) rp. Flaske til Hjælp.

(Fortsættes)

(Fortsat)

	Alder	Urin	Præf. Kreatinin	Kreatin Index	Udskilt			Mælk		Vægt
					Kreatinin	Kreatinin	N		N	
	Dage	cc	mgr %		mgr	mgr	mgr	g	mgr	g
1428 A/36. Tvilling B.										
Nov.										
12	0									2700
13	1	ca. 1		113				20	110	
14	2	25,5	65,50	112	16,70	2,33	159	90	500	
15	3	56	30,00	137	16,80	7,20	160	160	885	
16	4	108	23,70	143,5	25,60	13,00	250	150	410	2650
17	5	85 ÷	15,84	126	13,50	4,10	118	260	710	
18	6	226 ÷	7,52	125,5	17,00	5,10	125	280	765	
19	7	110	10,26	115	11,30	1,97	99	220	560	2700
20	8	179	10,95	116	19,60	3,64	186	210	480	
21	9	168 ÷ ÷	8,68	127	14,60	4,57	169	410	940	1)
22	10	204	9,05	117	18,50	3,65	243	410	940	2700
23	11	254	9,05	111,5	23,00	3,07	316	410	940	
24	12	259	9,10	111,5	23,60	3,15	284	430	990	
25	13	305	6,36	114	19,40	3,15	278	410	940	2750
26	14	224	8,68	105,5	19,40	1,23	260	410	940	
27	15	232	7,48	105,5	17,30	1,10	221	460	1055	
28	16	268	8,10	104	21,70	0	349	500	1145	2750
29	17	391	7,78	104	30,40	0	454	480	1100	
30	18	292 ÷	8,76	102,5	25,60	0	376	480	1100	
Dec.										
1	19	215 ÷	7,25	102,5	15,60	0	240	500	1145	2800
2	20				24,20		190	500	1145	
3	21				24,20		360	520	1190	
4	22				19,40		284	540	1285	2850
5	23				29,10		448	540	1285	
6	24									2900

1) sep. Bryst, rp. Flaske.

vikler sig gradvis fra en ringe Begyndelse (kun i et enkelt Tilfælde fra Nul Værdien) og naar Maximum paa tredie til femte Dag, hvorefter den atter gradvis synker. Denne Kurve fremgaar smukt af *Kreatin Index*, medens de absolutte Tal er mere uregelmæssige paa Grund af den nødvendigvis usikre Døgndeling af Diuresen og paa Grund af de vekslede Tab.

Det er karakteristisk, at Kreatinuriens Maximum falder samtidig med Vægtens Minimum. Naar Vægten atter stiger, som Følge af den rigeligere Ernæring, saa falder Kreatinurien gradvis, men paafaldende langsommere, end den udviklede sig. Den sigter mod Nulværdien, men naar den kun i enkelte Tilfælde i Lobet af de 9 Dage, Bornene normalt bliver paa Stiftelsen. I nogle Tilfælde er den paafaldende vedholdende, og man ser da altid, at Bornene ikke tager paa i Vægt, men bliver »staaende paa Vægten«.

At denne Kreatinuri er exogen, kan udelukkes. Det er aldeles

urimeligt, at Mælken de første Dage efter Fødselen — Kolostrum — skulde indeholde saa meget Kreatin, og at dette derefter ganske skulde forsvinde fra Mælken. Det ser tværtimod ud, som om Kreatinurien bliver rigeligere, *jo mindre* Mælk Børnene faar.

Kreatinurien maa derfor være endogen. Den maa sandsynligvis være forårsaget af en Vævsnedbrydning, thi man ser i enkelte Tilfælde en Kvælstof Udskillelse de første Dage, der er større end Kvælstof Indholdet i Mælken. Det er da rimeligt, at dette Væv maa være Muskelvæv, som Barnet altsaa benytter som et Slags Depot for at forsyne andre og vigtigere Organers Væxt dermed. Paa den anden Side kan der kun være Tale om meget smaa Mængder Muskelvæv udfra de faa Milligram Kreatin, der findes i Urinen.

Det blev forsøgt, om man ikke kunde undgaa baade Vægttab og Kreatinuri ved at give Barnet rigeligt Mælk (Ammemælk) lige fra Fødselen. Forsøget blev udført med 353A/36. Men Barnet fik Brækninger og opnaaede et lige saa stort Vægttab som de andre Børn og en lige saa udtalt Kreatinuri. Han udmærkede sig iøvrigt fremfor alle de øvrige ved en meget betydelig Kvælstof Udskillelse i Urinen.

Da Moderen til det sidste Par Tvillinger (1428A/36) ikke havde Mælk nok til begge Børnene, og tilstrækkelig Ammemælk ikke kunde skaffes, besluttedes det at lade A fortsætte med Bryst (fra 9. Dag), men at give B sædvanlig Mælkeblanding for at se, om nu Kreatinurien forsvandt hos A, men holdt sig hos B i Overensstemmelse med Komælkenes Indhold af Kreatin.

Men selv til A havde Moderen ikke nok, og Ammemælk kunde ikke engang skaffes i tilstrækkelig Mængde til ham alene. Han blev derfor staaende paa Vægten og blev ved med at have Kreatinuri. Først da han fik Flaske (det vil sige Komælksblanding) til Hjælp, tog han paa i Vægt, og Kreatinurien forsvandt.

Ogsaa med B gik det anderledes end ventet. Han tog hurtigt paa i Vægt, men tværtimod at fortsætte med Kreatinurien, forsvandt denne helt. Dette Forhold skal omtales senere.

Undersøgelser over Kreatin Tolerancen.

Det er nævnt, at Forudsætningen for *Gamble & Goldschmidt's* Forklaring af Spædbørns Kreatinurien som exogen er den, at Spædbørn er intolerante overfor Kreatin og derfor udskiller indgivet Kreatin kvantitativt i Urinen.

Undersøgelser over Børns Kreatin Tolerance er ikke ofte meddelt i Litteraturen. De første er foretaget af *Krause* (116) i 1914 paa 2 Piger paa 6 og 11 Aar og 2 Drenge paa 5 og 8 Aar, hvoraf de to ældste ikke havde Kreatinuri.

Han finder, at relativt smaa Mængder Kreatin (300 til 350 mgr) fører til en forøget Kreatinuri, hvor den findes i Forvejen, eller fremkalder Kreatinuri, hvor den ikke findes i Forvejen. Heraf slutter *Krause*, at Børns »Assimilations« Evne for Kreatin per Kilo Legemsvægt er mindre end hos Voxne, og mindre jo mindre Børnene er.

Gamble & Goldschmidt, 1919 (71), har foretaget Kreatin Belastninger paa to spæde Drengbørn. Resultatet er gengivet i Tabel 45.

Tabel 45.

Kreatin Belastninger paa Spædbørn. Data fra *Gamble & Goldschmidt* (71).

Dato	Dreng	Alder	Indgift af Kreatin	Procentisk Udskillelse i Løbet af				
				1	2	3	4	5 Dage
1917		Mdr.	mgr					
1. Juni	G	10	88	27	35	—	—	—
15. —	—	—	264	34	51	—	—	—
26. —	—	—	264	52	73	87	98	102
6. Juli	S	8	88	24	58	—	—	—

Efter denne Undersøgelse mener *Gamble & Goldschmidt*, at indgivet Kreatin udskilles fuldstændigere af Spædbørn end af Voxne, at Tolerancen per Kilo Legemsvægt er mindre, og at Udskillelsen varer flere Dage.

1922 har *Beumer* (12) forsøgt at bestemme Kreatin Tolerancen ved at give aftagende Mængder Kreatin til Spædbørn. Kreatinet er givet intravenøst, og han finder, at Udskillelsen er næsten kvantitativ ved Doser paa 100 til 5 Milligram, men at Udskillelsen varer over et Døgn.

Nu er der til baade *Gamble & Goldschmidt's* og til *Beumer's* Forsøg benyttet Spædbørn med Kreatinuri, hvor det altid er vanskeligt at afgøre, hvor meget der maa regnes med til den basale (spontane) Udskillelse, og hvor meget der maa kaldes extra Udskillelse.

Spæde Børn uden Kreatinuri, nemlig Brystbørn, maa derfor anses for at være ideale Objekter for Undersøgelser af denne Slags.

Tabel 46.

Forsøg med Kreatin Belastning. Barn af 1421A/36. Født 12/11.

		Urin	Præf. Kreatinin	Total Kreatinin	Kreatin Index	Udskilt		Indgift
						Kreatinin	Kreatin	
1936		cc	mgr %	mgr %		mgr	mgr	
Nov. 26.	Kl. 6 ⁰⁰							
	- 8 ⁰⁰	12,5	25,50	26,00	102	3,20	0	50 mgr Kreatin
	- 9 ³⁰							
	- 10 ³⁰	67	8,33	8,46	101,5	5,60	0	
	- 13 ⁰⁰	23	10,80	11,30	104,5	2,48	0	
	- 16 ⁰⁰	14	29,50	28,80	97,5	4,12	0	
	- 18 ⁰⁰	38	17,30	18,10	104,5	6,56	0	
	- 24 ⁰⁰	46	15,50	16,50	106	7,13	0	
— 27.	- 6 ⁰⁰	70	16,60	17,20	103,5	11,60	0	200 mgr Kreatin
— 28.	- 6 ⁰⁰	326 ÷	10,00	10,60	106	32,60	0	
	- 8 ⁰⁰	14	12,90	12,72	99	1,81	0	
	- 9 ⁰⁰							
	- 13 ⁰⁰	68	9,08	21,90	241	6,18	10,1	
	- 19 ⁰⁰	35	33,60	37,20	111	11,75	1,50	
— 29.	- 2 ⁰⁰	59	15,50	17,30	112	9,15	1,25	
	- 7 ⁰⁰	54	15,20	15,70	103	8,10	0	
	- 10 ⁰⁰	34	10,36	10,95	106	3,52	0	
	- 10 ⁰⁰	Udskrevet.						

Det var imidlertid først det syvende af de undersøgte Børn No. 1421A/36, som det lykkedes at gøre helt Kreatin-fri inden Udskrivelsen fra Fødselstiftelsen.

Den første Belastning var paa 50 Milligram, en stor Dosis i Forhold til den Mængde Kreatin et Spædbarn kan faa gennem Komælk paa een Dag, idet den vil svare til en Liter ufortyndet Mælk. Resultatet var det overraskende, at der slet ikke kom Kreatin i Urinen.

To Dage senere blev der derfor givet en ny Dosis paa 200 Milligram, en Mængde, der per Kilo Legemsvægt (50 mgr. per kg.) kan sammenlignes med de Doser, der er fundet tilstrækkelige til at give en relativ rigelig Kreatinuri hos voksne Individer. Denne Dosis fremkaldte en Kreatinuri, der straks var relativt intens (Index 241), og som varede godt 24 Timer, men den samlede Udskillelse var næppe 13 Milligram og afslørede saaledes en meget betydelig »Tolerance« hos dette Barn.

Paa dette Tidspunkt var de to Tvillinger, 1428/36, A og B blevet Kreatin-fri, og da de kun kunde blive paa Hospitalet faa Dage endnu, blev de ikke belastet med en lille Dosis Kreatin først, ligesom 1421, hvilket nok kunde have været af Interesse, men de fik

Tabel 47.

Forsøg med Kreatin Belastning. Barn af 1428A/36. Født 12/11.
Tvilling A.

		Urin	Præf. Krea- tinin	Total Krea- tinin	Krea- tin Index	Udskilt		Indgift
						Krea- tinin	Krea- tin	
1936		cc	mgr % ₁₀	mgr % ₁₀		mgr	mgr	
Dec. 2.	Kl. 6 ⁰⁰							200 mgr Kreatin
-	9 ⁰⁰							
-	10 ⁰⁰	44	8,52	10,65	125	3,75	1,09	
-	14 ⁰⁰	78	4,86	15,70	324	3,79	9,90	
-	18 ⁰⁰	46	3,82	9,55	250	1,76	3,05	
-	22 ⁰⁰	26	6,54	14,40	220	1,70	2,37	
— 3.	= 2 ⁰⁰	46÷	5,90	9,68	164	2,68	1,99	
-	6 ⁰⁰							
-	16 ⁰⁰	24÷	14,10	18,30	130	3,39	1,18	
-	19 ⁰⁰	56	7,42	8,68	117	4,15	0,82	
— 4.	- 1 ⁰⁰	43	3,82	7,38	193	1,64	1,77	
-	7 ⁰⁰	59	12,35	17,30	140	7,30	3,39	
-	13 ⁰⁰	92	6,50	9,80	151	6,00	3,55	
-	19 ⁰⁰	64÷	6,45	7,82	121	4,16	1,01	
— 5.	- 1 ⁰⁰	91	4,25	6,75	159	3,87	2,64	
-	7 ⁰⁰	26	22,10	25,30	115	5,75	1,00	
-	13 ⁰⁰	120	9,82	11,00	112	11,80	1,64	
-	19 ⁰⁰	205	4,80	6,09	127	9,65	3,02	
— 6.	- 1 ⁰⁰	102	2,95	2,98	101	3,01	0	
-	7 ⁰⁰	59÷	4,96	4,86	98	2,92	0	
-	11 ⁰⁰	31	8,34	9,70	116	2,58	0,45	
-	11 ⁰⁰	Udskrevet						

straks 200 Milligram. Det er en relativt større Dosis end 1421 fik (nemlig 75 mgr. per kg.), og begge Born fik da ogsaa en rigelig Kreatinuri, der først ophorte fjerde Dag hos A og endnu fortsattes femte Dag hos B. Ialt udskilte A 39 Milligram eller 20 % af den indgivne Dosis, medens B udskilte 77 Milligram eller 39 % af den indgivne Kreatin.

Disse Belastninger har saaledes vist Forhold, der tildels stemmer med de tidligere kendte, og tildels afviger derfra paa afgørende Punkter. Det er rigtigt, at Udskillelsen i nogle Tilfælde kan vare flere Dage, men i eet Tilfælde varer den kun eet Dogn, og i et andet kommer der overhovedet ingen Udskillelse trods Indgift af en ingeniunde ubetydelig Dosis. Det mest afgørende er derfor, at det gennem disse Undersøgelser er vist, at Kreatin Tolerancen hos Spædborn uden Kreatinuri saa langt fra at være ringe eller blot nedsat, tværtimod er meget betydelig.

Selv om disse Belastnings Forsøg er meget faatallige, hvorfor

Tabel 48.

Forsøg med Kreatin Belastning. Barn af 1428A/36. Født ¹²/₁₁.
Tvilling B.

		Urin	Præf. Krea- tinin	Total Krea- tinin	Krea- tin Index	Udskilt		Indgift
						Krea- tinin	Krea- tin	
1936		cc	mgr % ₁₀	mgr % ₁₀		mgr	mgr	200 mgr Kreatin
Dec. 2. Kl. 6 ⁰⁰								
- 9 ⁰⁰								
- 10 ⁰⁰		40	4,88	5,45	112	1,95	0,26	
- 14 ⁰⁰		63	5,54	31,00	560	3,50	18,70	
- 18 ⁰⁰		65	7,25	31,80	440	4,72	18,60	
- 22 ⁰⁰		103	3,41	7,65	225	3,51	5,10	
— 3. - 2 ⁰⁰		64 ÷	8,68	14,20	163	5,55	4,06	
- 6 ⁰⁰		39	12,70	18,60	146	4,95	2,63	
- 16 ⁰⁰		165	7,30	11,30	155	12,00	7,70	
- 19 ⁰⁰		39	6,28	8,52	136	2,45	1,02	
— 4. - 1 ⁰⁰		53	7,34	10,15	138	3,90	1,72	
- 7 ⁰⁰		49	12,00	15,20	126	5,88	1,77	
- 13 ⁰⁰		93	6,45	8,96	139	6,00	2,71	
- 19 ⁰⁰		65 ÷	6,36	7,82	123	4,13	1,10	
— 5. - 1 ⁰⁰		66	5,82	7,76	133	3,84	1,47	
- 7 ⁰⁰		83	6,50	8,45	130	5,40	1,88	
- 13 ⁰⁰		105	7,45	9,05	121	7,80	1,90	
- 19 ⁰⁰		131	6,45	7,77	120	8,45	1,96	
— 6. - 1 ⁰⁰		42	6,64	7,77	117	2,79	0,55	
- 7 ⁰⁰		78	13,10	15,00	115	10,20	1,78	
- 11 ⁰⁰		56	9,05	11,25	124	5,06	1,41	
- 11 ⁰⁰		Udskrevet.						

det vil være ønskeligt at faa foretaget flere af dem under varierede Kaar, saa giver de dog, i Forbindelse med Undersøgelserne over den postnatale Kreatinuri, et saa karakteristisk Billede, at man paa det Grundlag maa ændre sine forudfattede Anskuelser og søge at indpasse de forskellige Træk i en ny Helhed.

Jeg skal derfor skitsere den Opfattelse af Kreatinurien hos Spædbørn, som fremgaar af mine Forsøg i Forbindelse med vor tidligere Viden om disse Spørgsmaal.

Den postnatale Kreatinuri er endogen, en Følge af de første Levedages mangelfulde Ernæring, der medfører en Nedbrydning af Organismens eget Protein, hvilket praktisk talt vil sige Muskelvæv, og herved frigøres præformeret Kreatin. En ringe Del af dette udskilles i Urinen, medens Resten deponeres i Vævene, sandsynligvis Musklerne, hvorfra det langsomt frigøres og i ringe Mængder udskilles i Urinen. Det er dette Kreatin, der er Aarsagen til den ringe, stadig aftagende Kreatinuri, der findes, efter at Ernæringen er

blevet fuldstændig, og Vævsnedbrydningen derfor maa være ophørt.

Efter dette Tidspunkt faar Barnet ikke Kreatinuri, saalænge det faar Bryst, og saalænge det tager paa i Vægt.

Faar Barnet Komælk i Stedet for Brystmælk, faar det ikke straks Kreatinuri, thi den ringe Kreatin Mængde, der findes i den — fortyndede — Mælk, vil aflejres i Musklerne. Forst naar disse har naaet en vis Mætning, vil Overskudet begynde at udskilles i Urinen. Det er i denne Forbindelse værd at erindre, at det er den Tvilling (B, 1428A/36), der nogen Tid har faaet Komælk inden Kreatin Belastningen, der faar den betydeligste Kreatinuri og den længst varende.

Alt dette gælder Spædborn, men har nu Kreatinurien hos ældre Børn en lignende Forklaring?

Der foreligger meget faa direkte Undersøgelser over Spørgsmaalet. At Kreatinuri dog ikke er en nødvendig Folge af særlige Stofskifte Processer karakteristiske for Barnealderen, ses alene at de faa Tilfælde, der er meddelt om manglende Kreatinuri hos Børn. Allerede blandt W. C. Rose's 30 Børn mellem 1 og 15 Aar fandtes en tiaarig Dreng og en trettenaarig Pige uden Kreatinuri, og Krause's otteaarige Dreng og elleveaarige Pige uden Kreatinuri er allerede nævnt.

Det er kun Enkelttilfælde, men de kaster ikke desto mindre Tvivl over den Paastand, at Kreatinuri er et normalt fysiologisk Træk i Barnealderen.

Denis' Fund, 1917 (38), at Kreatinurien forsvinder om Natten, kunde nok tyde paa en Sammenhæng med Ernæringen, men ikke paa den samme Maade som hos Flaskebornene. Saa er Kleinschmidt's Fund, 1935 (111), at Kreatinurien kan bringes til Ophor alene ved at give rent vegetarisk Kost, lettere at forstaa i den Sammenhæng, men Fundet er iøvrigt i Modstrid med Folin & Denis', 1912 (59), at Vegetarborn har lige saa stor Kreatinuri som andre Børn, med mindre man da vil antage, at disse sidste har drukket meget store Mængder Mælk.

Der skal ogsaa peges paa et Par andre Ting, som ikke er helt lette at forstaa umiddelbart, nemlig at Gamble & Goldschmidt i 1919 (72) fandt Kreatinurien hos Spædbørn ganske uafhængig af den indgivne Protein Mængde, medens Denis & Kramer to Aar for (40) paaviste en tydelig Stigning af Kreatin Udskillelsen hos ældre Børn efter Indgift af store Mængder Protein. Dette sidste er paa

en Maade i Overensstemmelse med *Kleinschmidt's* Fund, 1935 (111), at Kreatinurien kan foroges hos Børn ved at give Glykokol i Mængder paa 10 til 15 Gram, en Reaktion, som man hidtil mente var karakteristisk for Patienter med progressiv Muskeldystrofi, men som blandt andre *Bræstrup* (22) siden 1936 har vist ogsaa kan fremkaldes hos voksne normale Mennesker. Det er andetsteds nævnt, at denne Reaktion maaske skal sættes i Relation til Processer, der foregaar i Forbindelse med det Fænomen, der kaldes Næringsstofferne specifikt dynamiske Virkning.

4. Endogen Kreatinuri hos Marsvineunger.

Udskillelsen af Kreatin i Urinen hos *Dyreunger* er fundet ved mange Undersøgelser (Hundehvalpe og Kattekillinger, *Closson*, 1906 (34), Hundehvalpe, *Harding & Young*, 1920 (88), *Harding & Gaebler*, 1923 (87), Grise, *McCollum & Steenbock*, 1912 (135), Rotteunger, *Palladin & Riskalchuk*, 1916 (157), Marsvineunger, *Palladin, Sayanskaya & Riskalchuk*, 1917 (158), Kaninunger, *Palladin & Ssawron*, 1927 (159)) og har, sammen med Kreatinurien hos Børn, bidraget til den Opfattelse »that even upon a creatine-free diet creatinuria is a normal phenomenon of growth«¹⁾. Bortset fra enkelte af de nævnte, er der dog ikke Tale om systematiske Undersøgelser, og det maatte derfor være af Interesse at undersøge nogle Dyreunger for at se, om man maaske kunde finde Forhold, der kunde parallelliseres med de hos Børn fundne.

Nogle foreløbige Undersøgelser paa Kaninunger overbeviste om, at Kreatinuri langt fra er noget konstant Fænomen hos disse, idet Kaninungerne i de fleste Tilfælde ikke havde Kreatinuri, selv i saa ung en Alder som 14 Dage, men at der meget let fremkom Kreatinuri uden nogen tilsyneladende ydre Aarsag.

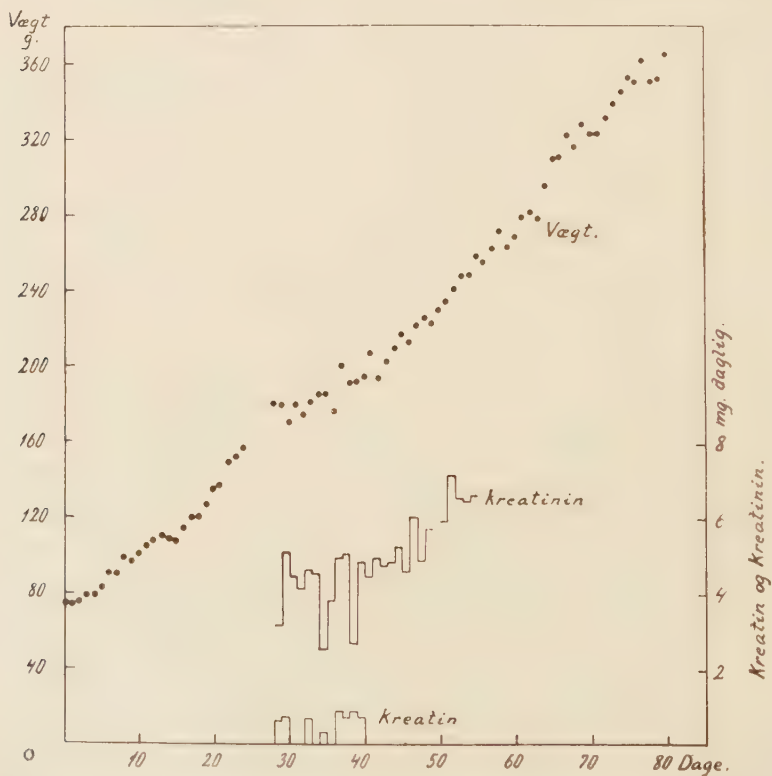
Til de systematiske Undersøgelser valgtes Marsvin, som har særlige Fordele. De fødes paa et Udviklingstrin, som gør det muligt at isolere dem fra Moderen paa et relativt tidligt Tidspunkt, og deres Vægt følger en fra Dag til Dag meget regelmæssig Kurve, medens Kaninungers Vægt er Genstand for uregelmæssige Svingninger samtidig med, at de kræver mere Plads. Paa den anden Side skal det ikke skjules, at Marsvin paa flere Maader er vanskelige at have med at gøre. De er udpræget selskabelige, og en Isole-

¹⁾ *Hunter*, Side 185.

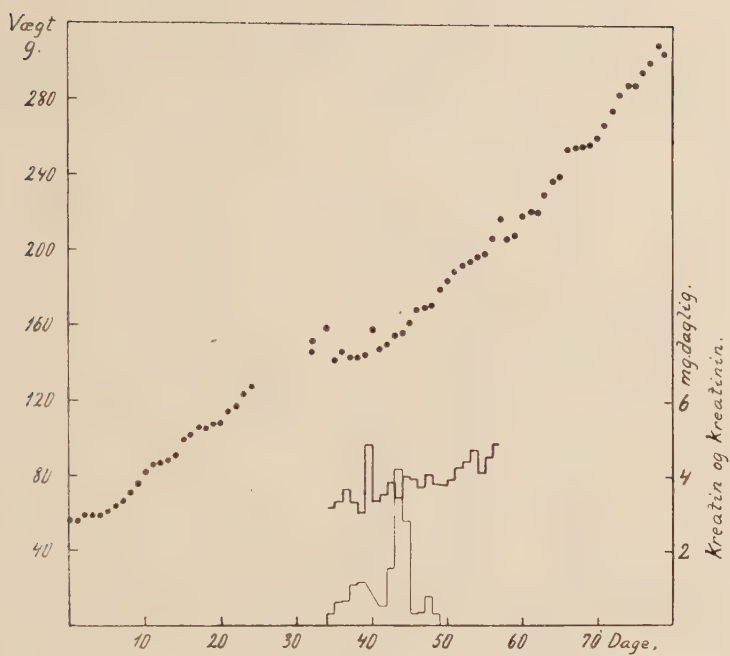
ring i et Støfskifte Bur gør dem mere eller mindre ulykkelige de første Dage, hvor de skriger, hver Gang man viser sig i Stalden, er urolige og ofte søger at undslippe. Men de affinder sig dog altid i Løbet af nogle Dage med Forholdene.

Støfskifte Buret er cylindrisk, lavet af Traadvæv, med en Højde paa 14 og en Diameter paa 18 Centimeter. Det er anbragt i en stor Glastragt, der munder i et Bægerglas til Opsamling af Urinen. Fæces og spildt Foder opsamles paa to Traadnet i Bunden af Tragten.

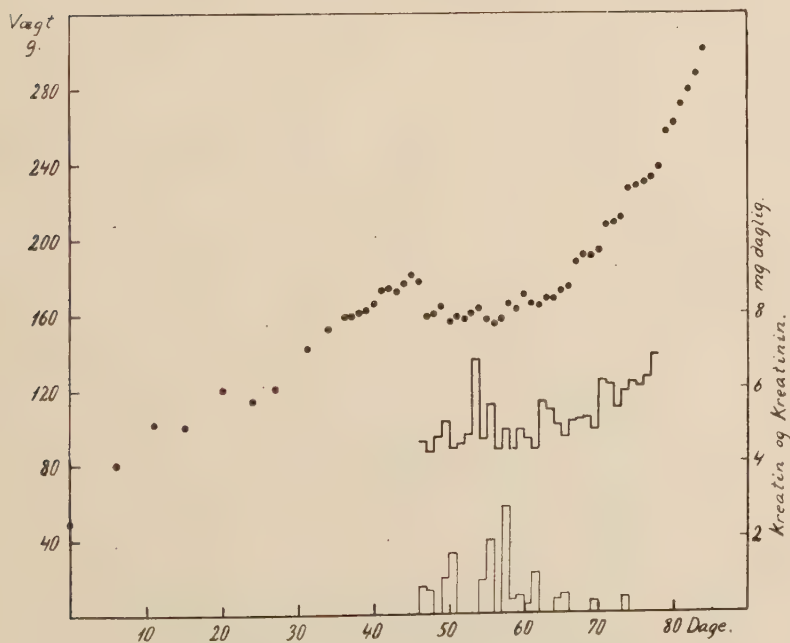
Foderet bestaar af opblødte Hvedeklid, der gives i en Glasskaal fæstet i Buret, og som skiftes flere Gange om Dagen. Om Natten faar de valset Havre i Stedet for Klid. Desuden gives Gulerodder og Grøntfoder i smaa Mængder flere Gange daglig, saa Dyrene stadig har friskt Foder. Da de ikke kan have Mælkekar staaende



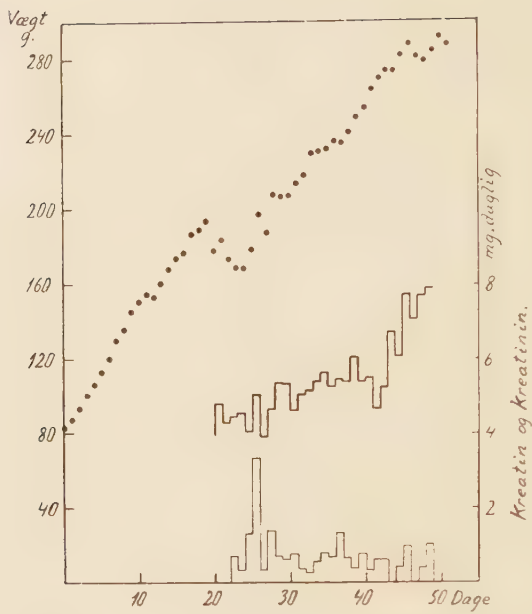
Figur 13. Den »spontane« Kreatinuri hos Marsvine Unger. Marsvin Nummer 9. Den punkterede Kurve angiver de daglige Vejninger. Den tykt optrukne Linie angiver Kreatinin Udskillelsen. Den tyndt optrukne Linie Kreatin Udskillelsen.



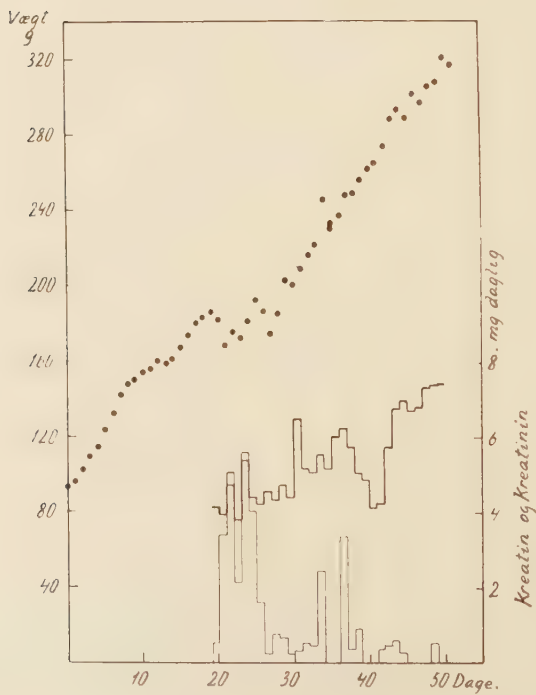
Figur 14. Som Figur 13. Marsvin Nummer 10.



Figur 15. Som Figur 13. Marsvin Nummer 12.



Figur 16. Som Figur 13. Marsvin Nummer 19.



Figur 17. Som Figur 13. Marsvin Nummer 20.

Tabel 49.

Den »spontane« Kreatinuri hos Marsvine Unger.

Dato	Alder	Vægt	Kreatinin	Kreatin Index	Kreatin	
1936	Dage	g	mgr		mgr	
Marsvin No. 9.						
April.....	20.	28	180	3,12	117	0,62
	21.	29	179	5,05	112,5	0,73
	22.	30	170	4,40	100	0
	23.	31	180	4,09	99	0
	24.	32	175	4,58	112	0,64
	25.	33	182	4,50	101	0
	26.	34	185	2,50	111	0,32
	27.	35	186	3,76	101	0
	28.	36	176	4,87	115	0,85
	29.	37	201	5,00	112,5	0,72
	30.	38	191	4,87	115	0,85
Maj.....	1.	39	192	5,00	112,5	0,72
	2.	40	194	2,67	—	—
	3.	41	207	4,78	—	—
	4.	42	194	4,38	100	0
	5.	43	203	4,88	100	0
	6.	44	210	4,70	99	0
	7.	45	217	4,82	97,5	0
	8.	46	213	5,20	102,5	0
	9.	47	223	4,55	103	0
	10.	48	225	6,02	103	0
	11.	49	223	4,85	97,5	0
	12.	50	231	5,70	94	0
	13.	51	234	—	—	—
	14.	52	241	5,90	100	0
	15.	53	248	7,10	98,5	0
	16.	54	249	6,47	99	0
	17.	55	259	6,37	—	—
	18.	56	255	6,55	98,5	0
Marsvin No. 10.						
April.....	27.	35	159	3,16	109	0,32
	28.	36	142	3,32	116	0,62
	29.	37	146	3,66	115	0,64
	30.	38	143	3,28	129	1,10
Maj.....	1.	39	143	3,02	133	1,16
	2.	40	144	4,85	—	—
	3.	41	158	3,32	—	—
	4.	42	148	3,50	113	0,53
	5.	43	150	3,85	134	1,53
	6.	44	155	3,42	205	4,17
	7.	45	156	4,02	159	2,75
	8.	46	162	3,92	106,5	0,30
	9.	47	169	3,72	108	0,34
	10.	48	170	4,05	116	0,75
	11.	49	171	3,78	107	0,31
	12.	50	179	3,76	103	0
	13.	51	184	3,92	100,5	0
	14.	52	189	4,23	101	0
	15.	53	192	4,40	107,5	0,38

(Fortsættes)

(Fortsat)

Dato		Alder	Vægt	Kreatinin	Kreatin Index	Kreatin
1936		Dage	g	mgr		mgr
Maj	16.	54	194	4,70	104	0
	17.	55	197	4,07	110	0,47
	18.	56	198	4,52	105,5	0
	19.	57	207	4,87	102,5	0
Marsvin No. 12.						
Maj.	30.	48	177	4,57	113,5	0,71
	31.	49	158	4,30	112	0,60
Juni	1.	50	160	4,68	100	0
	2.	51	164	5,10	116	0,95
	3.	52	156	4,36	131,5	1,60
	4.	53	158	4,48	103	0
	5.	54	157	4,75	100,5	0
	6.	55	160	6,78	99,5	0
	7.	56	162	4,60	112,5	0,87
	8.	57	157	5,55	134	1,94
	9.	58	155	4,34	104	0
	10.	59	158	4,89	150	2,84
	11.	60	165	4,33	106,5	0,33
	12.	61	162	4,90	108	0,45
	13.	62	170	4,66	104	0
	14.	63	165	4,33	121	1,05
	15.	64	164	5,65	101,5	0
	16.	65	168	5,43	101	0
	17.	66	167	5,00	106	0,35
	18.	67	173	4,65	109,5	0,51
	19.	68	174	5,10	101,5	0
	20.	69	187	5,15	101	0
	21.	70	191	5,18	102,5	0
	22.	71	190	4,88	105,5	0,31
	23.	72	193	6,19	96	0
	24.	73	197	6,10	101,5	0
	25.	74	206	5,45	102	0
	26.	75	208	5,95	106	0,42
	27.	76	211	6,15	102	0
	28.	77	226	6,05	101,5	0
	29.	78	227	6,30	104	0
	30.	79	229	6,90	103	0
Marsvin No. 19.						
Juni	6.	20	193	0,89	103,5	0
				3,19	102	0
	7.	21	178	4,75	103	0
	8.	22	183	4,25	103,5	0
	9.	23	173	4,24	113,5	0,66
	10.	24	168	4,51	105,5	0,29
	11.	25	168	4,00	127,5	1,27
	12.	26	178	5,01	157	3,30
	13.	27	197	3,88	105,5	0,31
	14.	28	187	4,63	125	1,34
	15.	29	207	5,33	111	0,68
	16.	30	206	5,27	109,5	0,58
	17.	31	206	4,56	114	0,74
	18.	32	213	5,00	106	0,35
	19.	33	217	5,10	104	0,24
	20.	34	229	5,34	108,5	0,53

(Fortsættes)

(Fortsat)

Dato	Alder	Vægt	Kreatinin	Kreatin Index	Kreatin
1936	Dage	g	mgr		mgr
Juni 21.	35	230	5,58	112	0,78
22.	36	231	5,18	111	0,66
23.	37	235	5,38	121	1,31
24.	38	235	5,32	110	0,62
25.	39	240	6,03	105	0,35
26.	40	248	5,35	112	0,75
27.	41	253	5,45	104,5	0,28
28.	42	263	4,58	111	0,58
29.	43	269	5,17	109,5	0,57
30.	44	273	6,70	102	0
Juli 1.	45	273	6,02	105,5	0,38
2.	46	281	7,70	110,5	0,94
3.	47	287	7,00	102	0
4.	48	280	7,65	104	0,35
5.	49	278	7,85	111	1,00
6.	50	283	8,25	100,5	0
7.	51	291	8,25	96,5	0

Marsvin Nr. 20.

Juni 6.	20	186	1,03	100,5	0	Første 4 Timer.
			3,04	115	0,53	Resten af Døgnet
7.	21	182	3,94	174	3,38	
8.	22	168	4,70	192	5,00	
9.	23	176	3,78	148	2,10	
10.	24	172	5,38	189	5,55	
11.	25	181	4,34	179	3,97	
12.	26	193	4,17	132	1,55	
13.	27	186	4,51	104	0,21	
14.	28	175	4,21	115	0,75	
15.	29	185	4,65	112	0,65	
16.	30	202	4,34	104	0,20	{Fractura femoris sinistra.
17.	31	200	6,45	104	0,30	
18.	32	209	5,10	108,5	0,51	
19.	33	216	5,00	107	0,40	
20.	34	221	5,50	141	2,40	
21.	35	246	5,11	104	0	
22.	36	230	6,03	103	0	
23.	37	237	6,20	146	3,31	
24.	38	248	5,68	105,5	0,36	
25.	39	249	5,00	115	0,87	
26.	40	256	4,83	101,5	0	
27.	41	261	4,06	100,5	0	
28.	42	265	4,17	107	0,34	
29.	43	274	5,70	106,5	0,43	
30.	44	288	6,73	107,5	0,58	
Juli 1.	45	293	6,95	103,5	0,28	
2.	46	288	6,66	102,5	0	
3.	47	301	6,75	99,5	0	
4.	48	297	7,25	98,5	0	
5.	49	306	7,35	106	0,51	
6.	50	308	6,80	100	0	
7.	51	321	6,60	96	0	

i Buret uden at spille Mælken, er denne givet dem flere Gange i Dagens Lob med en almindelig Øjenpipette med stump Spids. Mælken drikker de altid med Begærlighed.

Dyrene vejes hver Morgen inden Fodringen. Derefter renses Bure og Tragte, og Urinen opsamles, idet Glastragtens Vægge skylles med destilleret Vand. (Som Regel er Diuresen dog saa stor, at der ikke gaar væsentligt til Spilde ved Indtørring i Tragten.) Urinen fyldes op til et bestemt Volumen, som Regel 50 cc, og paa denne Fortynding kan Kreatin og Kreatinin Undersøgelsen foretages direkte.

Der er undersøgt fem Dyr paa denne Maade. Resultaterne er fremstillede i Tabel 49 og i Figur 13 til 17.

Resultaterne er i Princippet identiske i alle fem Forsøg. Den hidtil jævne Vægtkurve faar, straks Dyrene sættes i Buret, et veludtalt Hak svarende til et større eller mindre Vægttab. I nogle Dage holder Vægten sig derefter konstant og begynder til Slut at stige, snart med en Hastighed som de Dyr, der lever frit. Samtidig med Vægttabet optræder der en kraftig Kreatinuri. Denne er *ikke* en Fortsættelse af en forud bestaaende Kreatinuri, men er aabenbart induceret som Folge af Dyrets Indespærring. I et Tilfælde (Nr. 20) opsamledes nemlig den første Urinportion fire Timer efter, at Dyret var sat i Bur, og den fandtes fri for Kreatin, medens Urinen fra Resten af Dognet indeholdt Kreatin. I et andet Tilfælde (Nr. 19) er Urinen endda fri for Kreatin de første tre Dogn. Kreatinurien holder sig med vexlende Styrke, saalænge Vægten er konstant, men forsvinder derpaa samtidig med, at Vægten stiger. Hos Nummer 19 og 20 er Kreatinurien dog paafaldende langvarig og ophører først henholdsvis to og seks Dage før Forsøgets Afslutning.

Spørgsmaalet er nu, hvad der er Aarsag til Kreatinurien. Det er aabenbart rimeligt at sætte den i Forbindelse med det Vægttab, der kommer straks, Dyrene sættes i Bur. Som Tabel 50 viser, er der i det store og hele en umiskendelig Proportionalitet mellem Vægttabets Størrelse og Mængden af udskilt Kreatin.

Man kunde naturligvis beregne, hvor meget Kreatin der vilde frigøres, saafremt dette Vægttab repræsenteredes af totalt tilgrundegaaet Muskelvæv, men som tidligere fremhævet maa man regne med en vis elektiv Fjernelse af Kreatin fra Musklerne, og en saadan Beregning vil derfor være uden væsentlig Interesse.

Mere oplysende er det at beregne Dyrets totale Indhold af Kreatin ved Forsøgets Begyndelse og saa sætte den totale Udskil-

Tabel 50.

Samlet Udskillelse af Kreatin under Forsøg i Forhold til Vægttab og Kreatin Mængde ved Forsøgets Begyndelse.

Marsvin	Vægt ved Forsøgets Begyndelse	Vægttab	Beregnet Kreatin i Dyret ved Forsøgets Begyndelse ¹⁾	Kreatin Udskillelse	
				Ialt	i Procent af Kreatin Beholdning
	g	g	mgr	mgr	
9	180	10	360	3,95	1,10
10	159	15	300	14,51	4,8
12	180	21	360	13,16	3,7
19	193	18	385	18,20	4,7
20	186	25	370	34,18	9,3

¹⁾ Beregnet som 0,20 % af Vægten.

lelse af Kreatin i Relation dertil. Det ses, at det er en forbavsende ringe Del, der udskilles i Urinen i Forsøgets Løb, og der er derfor ingen som helst Grund til at mene, at der her er Tale om en *extra* Produktion af Kreatin, men det er overvejende sandsynligt, at Kreatinet er præformeret og blot frigøres ved Vægttabet. Vanskeligere er det maaske nok at forklare den langvarige Udskillelse af Kreatin, selv om der i hvert Fald er to Forhold, der her kan spille en Rolle som Forklaring. For det første kan muligvis Kreatinet, ligesom hos Spædbørnene, kræve flere Dage til sin Udskillelse, og for det andet er det ikke urimeligt, at der under Vægtstilstanden sker en Flytning af Materiale fra Dyrets Muskler til andre Organer, som fortsætter deres Vægt mere eller mindre uforstyrret trods Vægtstandsningen. Det er i denne Forbindelse mærkeligt, at alle Vægtkurverne, saasnart de atter er begyndt at stige, stiger paa-faldende hurtigt, som om de søger at indhente det forsømte og finde tilbage i deres gamle Leje.

Jeg har forsøgt at belyse dette ejendommelige Forhold i nogle særlige Forsøg med behørig Kontrol, hvor Forsøgsdyret kun bliver isoleret i fire til fem Dage, hvorved der fremkommer et ud-præget Hak i Vægtkurven. Saasnart det atter kommer tilbage til Kammeraterne, stiger Vægten hurtigt, men i lang Tid parallelt med Kontrolldyrets Vægt. Disse Forsøg maatte afbrydes inden Af-slutningen, men det er lykkedes at finde nogle Forsøg af tilsva-rende Art, udførte i 1907 af *Hatai* (89), der kan supplere mine. *Hatai* holdt Rotter paa Smalkost i 21 Dage, hvorunder deres Vægt kom en Del bagud for Kontrol Rotternes. Naar de saa atter kom

paa Fuldkost ligesom Kontrol Rotterne, steg Vægten hastigt og naaede tilslut Kontrol Dyrenes, men først idet Vægten var helt afsluttet.

En anden Ting ses af mine Forsøg, nemlig med Hensyn til Kreatinin Kurverne. Disse følger, trods de store daglige Udsving, i udpræget Grad Vægt Kurverne, hvilket er i smuk Overensstemmelse med *Myers & Fine's* Teori om Kreatinin Dannelsens Afhængighed af Organismens Kreatin Mængde. Dette maa derfor betyde, at Musklernes Væxt er standset samtidig med Totalvægten, og først naar denne stiger, stiger ogsaa Muskelmassen og dermed Kreatinin Kurven. Kreatin Tabet i Urinen er af en saa ringe Størrelse procentisk, at man ikke kan vente, at det skal give sig Udtryk i Kreatinin Kurven.

Disse Forsøg over Marsvineungers spontane Kreatinuri danner saaledes en god Parallel til den postnatale Kreatinuri hos Born. Begge er endogene og af en Oprindelse, som hævdet i *Shaffer's* Teori.

Det interessante ved Forsøgene er det Forhold, at Vægttabet og Kreatinurien optræder ganske uvægerligt, trods den meget omhyggelige Pleje af Dyrene, og aabenbart blot som Følge af den Insult, der tilføjes Dyrene ved, at de bliver sat i Ensomhed.

Naar en saa forholdsvis ringe Paavirkning kan fremkalde Kreatinuri, er det forstaaeligt, at man kan naa til den Opfattelse, at Kreatinuri er et normalt fysiologisk Fænomen hos Dyreunger. Men Forholdet er altsaa det modsatte, at Kreatinurien er et *patologisk* Fænomen, der næppe forekommer hos Dyreunger i normal Væxt.

KAPITEL VII

KREATINURI HOS GRAVIDE

Kreatinurien hos Gravide udgør det andet store Omraade af den fysiologiske Kreatinuri. Den er første Gang erkendt paa samme Tid som Kreatinurien hos Born, men i endnu ringere Grad end denne har den været Genstand for indgaaende experimentelle Undersøgelser, selv om der har været offentliggjort ret talrige Arbejder derom. Til Gengæld har der ikke været Mangel paa spekulative Teorier til Forklaring af Kreatinurien.

Krause & Cramer bemærkede i 1910 (117) og 1911 (118), at der udskiltes Kreatin hos henholdsvis 8 og 5 normale Gravide i 7. til 9. Maaned paa en Kreatin- og Kreatinin-fri Diæt. *Van Hoogenhuijze & ten Doeschate* bekræfter dette i 1911 (96), *Wakulenko* (221) og *Heynemann* (91), 1912. Medens de første forklarer Kreatin Udskillelsen i Overensstemmelse med Leverteorien, mener *Heynemann*: »— — dass die festgestellte Kreatinausscheidung uns bisher auch noch nicht dazu berechtigt eine Leberinsuffizienz Schwangerer und ein unmittelbarer Zusammenhang zur Leberschädigung und Schwangerschaftstoxikosen anzunehmen«. *Murlin* (144) forklarer 1913 Kreatinurien i Overensstemmelse med *Rose's* Kulhydrat Teori og *Murlin & Bailey*, 1913 (145), ligeledes.

Selv om det fremgaar af disse Undersøgelser, at Kreatinuri kan findes hos alle Gravide — endda saa almindeligt, at *van Hoogenhuijze* i 1915 (95) mener, Fundet kan bruges til Støtte for en tvivlsom Graviditets Diagnose — saa forekommer det dog ikke konsekvent fra Dag til Dag hos det samme Individ, som det ses hos *Heynemann* (91), ja, hos *Murlin & Bailey* (145) har den ene af de tre Personer, der er undersøgt i 9. Maaned, praktisk talt ikke Kreatinuri.

Alle disse Undersøgelser er foretaget paa Mennesker, og — ifølge Sagens Natur — næsten udelukkende i Graviditetens sidste Maaned. Endvidere er der kun i enkelte Tilfælde givet Kreatin-fri Kost, og selv om man hos normale Mennesker skal give temmelig

store Kreatin Mængder, før man faar Kreatinuri, saa kan man dog ikke paa Forhaand slutte, at Gravide forholder sig paa samme Maade¹⁾.

Gammeltoft's Undersøgelser fra 1912 (73) er derfor af meget stor Interesse, idet de er foretaget paa flere forskellige Dyr (Hunde, Kaniner og en Ged) og hele Graviditeten igennem. Men Resultaterne er i god Overensstemmelse med de nævnte, idet der næsten hele Graviditeten igennem findes veksellende Mængder af Kreatin i Urinen. Særlig under Kvælstof Balancens negative Fase er Kreatinurien betydelig, et Fænomen, *Gammeltoft* sætter i Relation til den da stedfindende Nedbrydning af Dyrets eget Protein, idet Kreatinet, i Overensstemmelse med de da gængse Anskuelser, anses for et Stofskifte Produkt i denne Proces, der normalt bliver omdannet til Kreatinin, maaske i Leveren. Der skal senere vendes tilbage til disse Undersøgelser.

I lang Tid findes der derefter intet i Litteraturen om disse Spørgsmaal, men i de senere Aar er der igen, særlig fra tysk Side, fremkommet flere Arbejder, dog af ringe Lodighed, der for det meste sætter Graviditets Kreatinurien i en eller anden hormonal Relation, saaledes *Schultze*, 1932 (186), *Kessler & Albers*, 1934 (110), *Schrire & Zwarenstein*, 1932—34 (180 til 184), *Abderhalden & Buadze*, 1930 (2), *Buadze*, 1933 (23).

Ved Siden af denne fysiologiske Svangerskabs Kreatinuri er der erkendt en pathologisk, saaledes ved perniciose Svangerskabs Brækninger af *Underhill & Rand*, 1910 (219), der opfatter den som et rent Inanitions Fænomen, hvilken Forklaring jo har al Rimelighed for sig, samt ved Eklampsi og dermed beslegtede Tilstande af *Heynemann*, 1912 (91), og *van Heogenhuijze & ten Doeschate*, 1911 (96), hvor Fundet sættes i Relation til Lever Beskadigelser. Leveren gøres altsaa baade ansvarlig for den »fysiologiske» Kreatinuri og for den pathologiske. Opfattelsen er nærmest den, at den sidste er en højt udviklet Grad af den første.

Egne Undersøgelser.

At foretage en direkte Prove paa gravide Dyr af de forskellige Teorier, folte jeg mig ikke fristet til af flere Grunde. Dels er det

¹⁾ Jeg har foretaget et enkelt Forsøg herover. En normal Kvinde, gravid i 5te Maaned, blev sat paa kødfri Kost, hvorved Urinen blev Kreatin-fri. Der gaves nu 3 Gram Kreatin per os, hvoraf hun udskilte samme Mængde som ikke gravide og i Løbet af ganske faa Timer.

vist flere Gange, at endogen Kreatinuri kan fremkaldes hos Dyr som Følge af aabenbart meget ringe Paavirkninger, dels var det, som tidligere nævnt, min Plan at søge at faa en bestemt Teori, nemlig *Shaffer's* Teori, til at dække de flest mulige Kreatinurier. Endelig er det foreliggende litterære Materiale ikke tilstrækkeligt til at slutte, at der i det hele taget eksisterer en *fysiologisk* Kreatinuri i egentlig Forstand. En fysiologisk Kreatinuri under Graviditeten maa være en uomgængelig Følge af *alle* Graviditeter. At et eller andet Fænomen er meget hyppigt, berettiger nemlig ikke uden videre til den Opfattelse, at Fænomenet er fysiologisk. Man kalder for Exempel ikke Svangerskabsbrækninger for fysiologiske, selv om de er nok saa hyppige paa et vist Tidspunkt af Graviditeten.

Nu er det paa Forhaand klart, at hvis man vil bruge *Shaffer's* Teori paa Graviditets Kreatinurierne, maa man strax opgive den Tanke, at disse Kreatinurier er noget fysiologisk, da det maatte medføre, hvad man vanskeligt kan tænke sig, at Fosteret ligefrem skulde udvikles paa Bekostning af Moderens Organisme. Ganske vist ved man af rig klinisk Erfaring, at Fosterets Udvikling ikke kan bremses ved at indskrænke Moderens Ernæring, hvilket maa betyde, at Fosteret da lever paa Moderens Bekostning. Dette er imidlertid ikke fysiologisk, men repræsenterer en Nodforanstaltning. At Fosterets Væxt hos vintersovende Dyr som Bjørne sker udelukkende paa Bekostning af Moderens Organer, altsaa formodentlig ogsaa af Musklerne, er et Fænomen, som naturligvis ikke kan generaliseres, da det hos Bjørne er en bestemt tilpasset Mechanisme, der netop resulterer i Fødsel af meget smaa Unger. Disse Exempler viser imidlertid, at en Transport fra Moderens levende Væv til Fosteret *kan* foregaa. Spørgsmaalet er blot, om det er en almindeligt foregaaende Proces, eller om det blot er en Slags Nodforanstaltning. Er det sidste Tilfældet, maa det være muligt at bremse den, eller bringe den helt til Ophør ved en Ernæring, der er tilstrækkelig til baade Moderens og Fosterets Væxt.

Nu er det allerede nævnt, at i enkelte Tilfælde hos Mennesker er Urinen paa nogle Dage Kreatin-fri. *Murlin & Bailey*, 1913 (145), angiver endda udtrykkelig, at det Tilfælde, der ikke havde Kreatinuri, var det, der fik den kalorisk rigeligste Ernæring. Og *Gammeltoft's* Kanin Forsøg viste tilsvarende, at Kreatinurien optraadte i den negative Fase af Kvælstof Balancen. Dette tyder saaledes paa, at Kreatinurien er en Følge af utilstrækkelig Ernæring, og det syntes mig derfor værd at prøve, om man ikke helt kunde undgaa

Kreatinurien hos Forsøgsdyr ved at give et rigeligt, alsidigt Foder, saa Dyrene fik de bedste Muligheder for at vokse adækvat.

Det første Forsøg blev udført med en Kanin, der holdtes i et Stofskiftebur som det Side 103 beskrevne. Foderet bestod af Havre, Gulerødder og Kaalblade. Trods det, at Dyret, da det blev indkøbt, lige var taget fra sine Unger, viste det sig dog i Løbet af Forperioden, at det var gravid; men i Stedet for at kassere Forsøget, valgte jeg at lade Dyret gaa Tiden ud. Resultatet ses af Tabel 51.

Tabel 51.

Kanin No. 25. Sort Hun. Indkøbt d. $\frac{7}{4}$ 36. Skilt fra sit sidste Kuld Unger for 4 Dage siden.

Dato	Vægt	Urin	Kreatinin	Kreatin Index	Kreatin
1936	g	cc	mgr		mgr
April..... 8.	4060	—	—	103,5	—
9.	3950	—	—	105	—
10.	3980	43	129	106,5	9,7
11.	3895	42	130	106	9,1
12.	3890	38	127	106	8,9
13.	3860	25	94	104,5	0
14.	3880	53	130	104	0
15.	3950	38	103,5	104,5	0
16.	3880	32	86,7	105,5	5,5
17.	—	27	86	104	0
18.	3890	19	55	106	3,8
19.	3950	46	125	105	7,3
20.	3900	50	97,3	109	10,2
21.	3910	50	137,5	104,5	0
22.	3950	18	53,5	101	0
23.	4000	21	66	103,5	0
24.	3895	22	78	105	0
25.	3975	132	140	104,5	0
26.	3955	118	110	102	0
27.	3900	62	108,5	99,5	0
28.	3990	108	70,7	101,5	0
29.	3870	—	—	—	0
30.	—	—	—	100	0
Maj..... 1.	3450	—	—	—	—
2.	3340	—	—	100	0
3.	3220	—	—	—	—
4.	3190	—	—	102,5	0
5.	3360	—	—	103	0
6.	3510	—	—	100	0
7.	3300	—	—	101,5	0

{ f. 9 l. Unger.
{ Sat i Kasse.

4 Unger tilbage.

3 Unger tilbage.

2 Unger tilbage.

Det ses af Tabel 51, at Dyret i de 20 Dage, det er i Forsøg, stadig udskiller smaa Mængder Kreatin (Index højst 109). Men det æder forholdsvis lidt — hvorfor Diuresen ogsaa er paafaldende

ringe — og trods det, at Kaninen under Graviditeten har bragt 9 Unger til Fuldbaarenhed, med en samlet Vægt paa 400—500 Gram, tager den ikke paa i Vægt, og maa altsaa have brugt sine egne Væv til Ernæring af Ungerne. At de faa Milligram Kreatin, den har udskilt i Lobet af Graviditetens sidste to Trediedele, kan hidrøre fra Musklernes præformerede Kreatin, behøver saaledes ingen særlig Paapegning. Men da det maa anses for fysiologisk, at Kaniner tager i hvert Fald noget paa i Vægt i Lobet af en Graviditet, kan det her omtalte Dyr derfor ikke bruges til Illustration af en *normal* Graviditet.

De to næste Kaniner lykkedes det ikke at faa gravide, trods gentagne Forsøg. Naar de alligevel meddeles her (Tabel 52), er det fordi de tjener som udmærkede Kontroller, der viser, hvor let Kreatinuri kan optræde spontant hos Kaniner, selv om de stadig

Tabel 52.

Kanin No. 26. Sort Hun. Indkøbt d. 7/4 36. Nylig taget fra sidste Kuld Unger.

Dato	Vægt	Urin	Kreatinin	Kreatin Index	Kreatin
1936	g	cc	mgr		mgr
April..... 19.	3615	200	151	99,5	0,
20.	3690	246	167	106,5	12,6
21.	3610	91	126	106	8,8
22.	3635	154	180	99	0
23.	3630	245	158	98	0
24.	3575	136	163	104	6,3
25.	3615	295	165	103,5	0
26.	3575	184	156	100	0
27.	3450	92	124	100,5	0
28.	3490	96	152	102,5	0
29.	3450	128	147	103,5	0
30.	3470	53	86	103	0
Maj..... 1.	3450	60	131	100,5	0
2.	3450	103	143	?	?
3.	3540	140	147	101,5	0
4.	3430	62	97	103	0
5.	3430	97	125	100	0
6.	3540	125	131	105	7,6
7.	3520	117	125	103	0
8.	3560	75	129	104,5	5,8
9.	3500	150	145	101,5	0
10.	3530	62	115	107	9,4
11.	3570	136	143	108	13,3
12.	3635	204	153	101	0
13.	3680	105	128	100	0
14.	3625	132	155	98	0
15.	3650	120	147	102,5	0
16.	3750	82	132	102,5	0

(Fortsættes)

(Fortsat)

Dato		Vægt	Urin	Kreatinin	Kreatin Index	Kreatin
1936		g	cc	mgr		mgr
Maj.....	17.	3670	86	135	102	0
	18.	3720	74	132	101	0
	19.	3770	140	159	105	9,2
	20.	3760	178	139	110,5	16,9
	21.	3765	115	78	104	3,6
	22.	3800	100	151	99,2	0
	23.	3775	70	93	100	0
	24.	3770	76	129	99	0
	25.	3800	142	169	99,3	0
	26.	3800	113	154	99,2	0
	27.	3740	72	140	103	0
	28.	3910	77	133	109,5	14,6
	29.	3930	104	148	?	?
	30.	3935	77	136	104	6,3
	31.	3920	246	177	100	0
Juni.....	1.	3880	110	132	102,5	0
	2.	3880	94	140	100	0
	3.	3910	190	168	106	10,1 Bedækket.
	4.	3940	43 ÷	66 ÷	103	0
	5.	3860	90	145	101	0
	6.	4000	116	162	100	0
	7.	3950	210	182	101	0
	8.	3900	132	151	106	10,5
	9.	3890	100	158	102	0
	10.	3970	200	186	102	0
	11.	3970	338	186	104,5	9,7
	12.	3900	287	177	106	12,3
	13.	—	213	184	106,6	13,9
	14.	3990	526	199	105,5	12,7
	15.	4030	472	191	110	22,2
	16.	3960	238	184	111,5	24,6
	17.	4030	291	196	111,1	26,2
	18.	4000	353	173	108,5	17
	19.	4020	207	179	107,5	15,6
	20.	4035	216	160	104	7,4
	21.	—	186	193	106	13,4
	22.	4000	224	179	103,5	7,3
	23.	3910	382	181	106	12,6
	24.	3925	134	154	108	14,3
	25.	4000	272	186	112,5	27
	26.	4130	220	143	106	10
	27.	4050	332	187	98,5	0
	28.	4060	222	161	101	0
	29.	4075	126	125	107	10,2
	30.	4080	160	140	107,5	12,2 {Colitis membra-
Juli.....	1.	4050	142	136	101,5	0 { nacea.
	2.	4020	120	137	104,5	7,2
	3.	—	—	—	—	{Sat i Stald.
	4.	3850	—	—	104,5	{Er ikke gravid.
	6.	3960	—	—	105	—
	7.	4000	—	—	95,5	0
	8.	4000	—	—	104	0
	9.	3910	—	—	92	0
	11.	4100	—	—	99	0
	13.	4060	—	—	102	0

(Fortsættes)

(Fortsat)

Kanin No. 29. Hvid Hun. Har haft Unger,
før den blev indkøbt.

Dato	Vægt	Urin	Kreatinin	Kreatin Index	Kreatin
1936	g	cc	mgr		mgr
Maj	26. 3280	180	116	102	0
	27. 3160	150	170	101	0
	28. 3165	85	115	105,5	7,3
	29. 3210	216	120	110,5	15,4
	30. 3250	176	153	107	12,4
	31. 3250	255	149	103,5	0
Juni	1. 3185	140	121	99,5	0
	2. 3260	193	127	102	0
	3. 3100	120	120	108,5	11,8
	4. 3235	173	129	102,5	0
	5. 3200	134	138	102	0
	6. 3200	96	109	102,5	0
	7. 3170	180	156	105,5	10
	8. 3170	123	117	112,5	17
	9. 3175	120	128	108,5	12,6
	10. 3225	150	141	106	9,8
	11. 3250	—	—	—	Bedækket.
	12. 3060	225	150	105,5	9,5
	13. —	213	135	107	11,0
	14. 3280	448	173	105	10,0
	15. 3340	485	160	108	14,9
	16. 3240	182	187	132	69,5
	17. 3225	250	164	117,5	33,2
	18. 3360	206	133	122	34,0
	19. 3320	167	150	111	19,2
	20. 3370	115	110	107	8,9
	21. —	383	173	100	0
	22. 3350	118	99	104,5	5,1
	23. 3310	288	143	159	98,0
	24. 3220	74	116	100	0
	25. 3330	160	148	110	17,1
	26. 3430	80	37,2	108,5	3,7
	27. 3380	273	129	106	9,0
	28. 3380	246	131	109,5	14,4
	29. 3340	127	118	121	28,7
	30. 3430	120	126	115	21,9
Juli	1. 3440	202	147	106,5	11,1
	2. 3320	89	123	104,5	6,4
	3. 3450	320	163	102,5	0
	4. 3470	246	134	108	12,4
	5. 3430	144	127	105,5	8,1
	6. 3420	186	146	—	—
	7. 3330	—	—	—	—
	8. 3180	—	—	103	0
	9. 3160	—	—	102	0
	11. 3425	—	—	99	0
	13. 3330	—	—	102	0

Fæces slim-
klædte.
Sat i Stald.
Er ikke gravid.

faar rigeligt Foder og ikke taber i Vægt. Tilsidst udvikler de ogsaa Fordøjelses Forstyrrelser, der viser sig som en membranøs Colitis, og disse Fænomener, den manglende Konception inclusive¹⁾, maa være en Følge af Indespærringen i de snævre Bure. Det er i alt Fald karakteristisk, at Kreatinurien forsvinder omgaaende, naar Dyrene sættes i Stald og faar Lejlighed til at røre sig.

Forsøg med Marsvin.

De første Forsøg med Marsvin blev foretaget paa den Maade, at Dyrene anbragtes i Stofskifte Bure af Traadnet. Højde 19 og Diameter 22,5 Centimeter, af samme Type som de Side 132 beskrevne. Foderet bestod af valset Havre, Roer, Gulerodder og Kaaiblade.

Straks fra første Dag fik Dyrene Kreatinuri, samtidig med et større eller mindre Vægttab, men efter et vexlende Antal Dage forsvandt Kreatinurien, og Dyrene begyndte at tage paa i Vægt. Dette var et ganske regelmæssigt Fænomen og iagttoges paa typisk Vis selv hos en gammel Han. Denne »spontane« Kreatinuri er derfor af ganske samme Genese som Kreatinurien hos Marsvineunger.

De Dyr, der senere viste sig at være gravide, fik ogsaa denne Kreatinuri, der efter nogen Tids Forlob ligeledes ophørte. I Graviditetens videre Forlob kunde iagttages alle Overgange mellem manglende Kreatinuri og daglig Kreatinuri. Men Graviditeten udvikledes ikke normalt. I nogle Tilfælde kom der Abort, i andre fødtes ufuldbaarne, svagelige eller døde Unger.

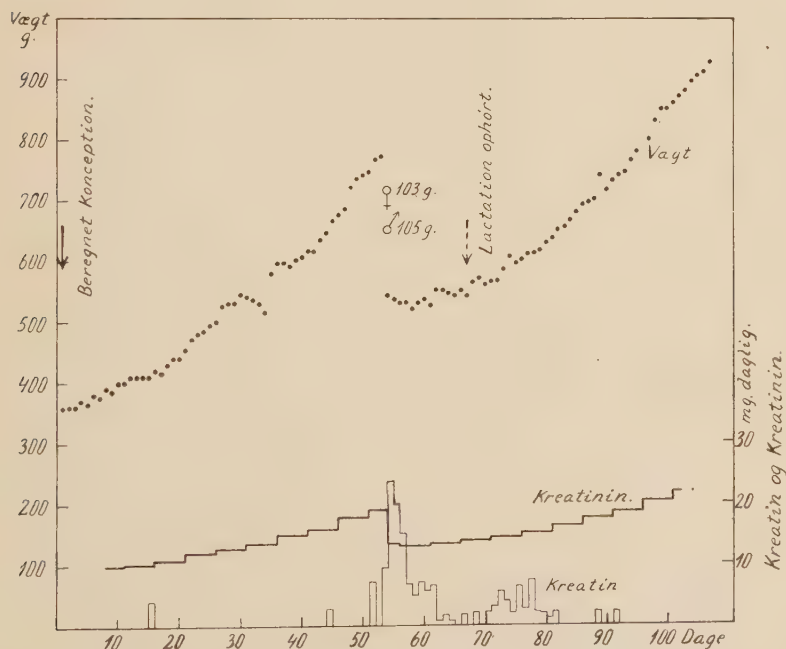
Jeg besluttede derfor at anlægge disse Forsøg paa en anden Maade, som nærmere kom til at svare til Dyrenes naturlige Levevis. Til Gengæld har jeg givet Afkald paa en Opsamling af den totale Dognmængde af Urinen, idet man blot ved at undersøge en enkelt Portion kan faa ganske gode Oplysninger om den totale Udskillelse af Kreatin i Dognet. Her kommer det, ved den Slags Analyser som Regel overflødige, men uundgaelige, »Biprodukt«: Kreatinin Analysen, til Gavn, thi idet Kreatinin Udskillelsen jo ikke blot er en Konstant i Dognet, men ogsaa for mindre Tidsenheder, kan man beregne Kreatin Udskillelsen udfra en Bestemmelse af Kreatin Index i Forbindelse med Kreatinin Koefficienten (k) og Dyrenes Vægt. k fandtes i de lige omtalte Forsøg for 6 Dyr at ligge meget nær omkring 25 Milligram. Ved Multiplikation af denne

¹⁾ Dyrene har til det Formaal gaaet i Hannens rummelige Bur i ca. 12 Timer.

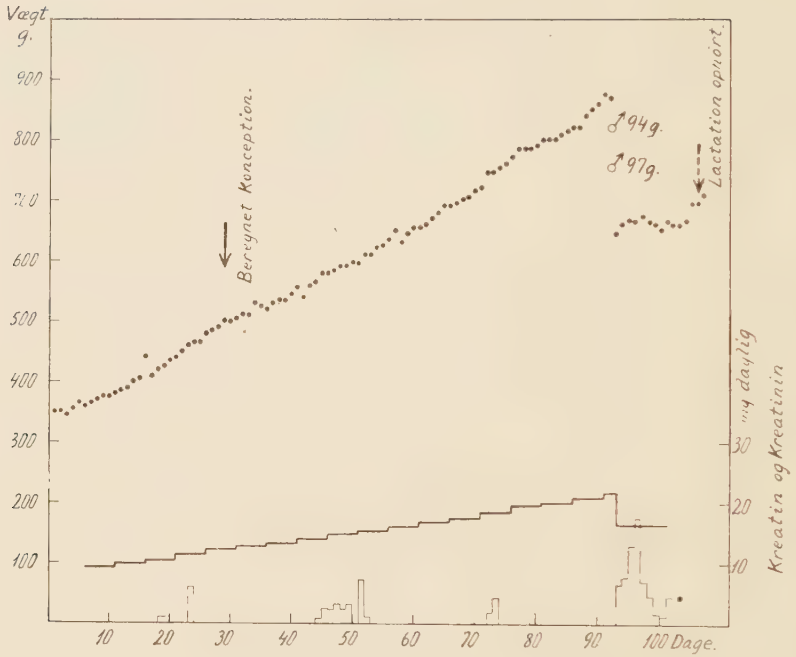
Størrelse med Dyrets Vægt i Kilogram, faar man altsaa den daglige Udskillelse af Kreatinin for det paagældende Dyr. Ved Multiplikation af dette Tal med $(\text{Kreatin Index} \div 100)$ og 1,16 faas derefter den daglige Udskillelse af Kreatin. Da Kreatin Udskillelsen ikke, saadan som Kreatinin Udskillelsen, er konstant per Tidsenhed, be- gaar man en Fejl i det enkelte Tilfælde, men denne Fejl vil for- mentlig være underkastet »Tilfældigheden«, og derfor vil Fejlene i en længere Periode ophæve hinanden.

Fremgangsmaaden bliver da blot at sætte Dyrene i Stofskifte Buret, til de har ladt Vandet, hvilket gennemsnitlig varer 2 til 8 Timer. Der sørges for, at de har Foder nok i denne Tid.

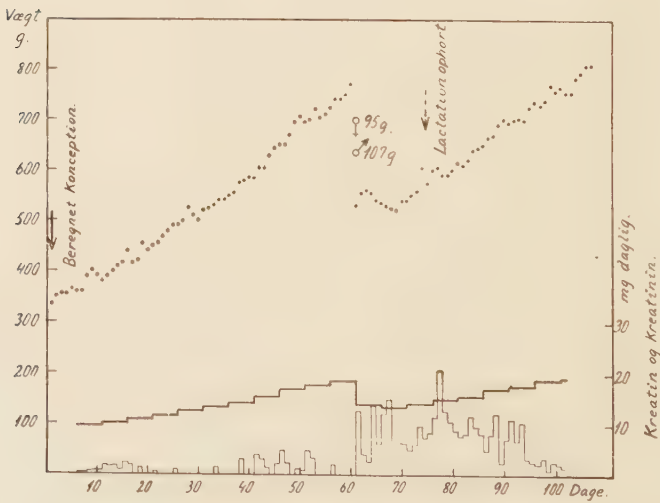
Resten af Døgnen gaar de sammen »en familie« i Kasser, der er saa store, at de kan løbe frit omkring, 5 Hunner sammen med 1 Han. De fodres med Ho, Gulerodder, Hvedeklid, valset Havre, Grøn- kaal og lidt Mælk. Ved dette Arrangement opnaar man, at Dyrene æder godt og trives udmærket. De føder store, kraftige, veludviklede Unger og synes paa enhver Maade at befinde sig vel.



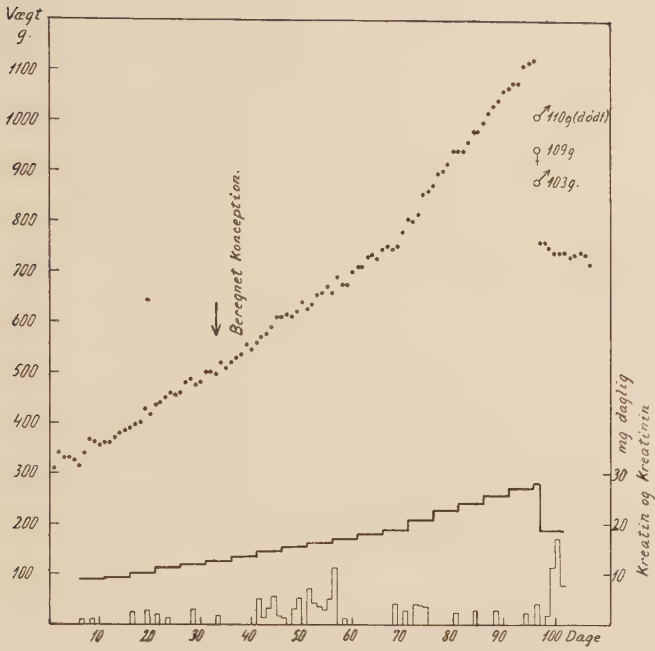
Figur 18. Kreatinuri hos Marsvin under Graviditeten. Vægtkurven er punkteret. Den tykt optrukne Linie angiver den beregnede Kreatinin Udskillelse; den tynde Linie er den i Forhold hertil fundne Kreatin Udskillelse. Marsvin Nummer 3141.



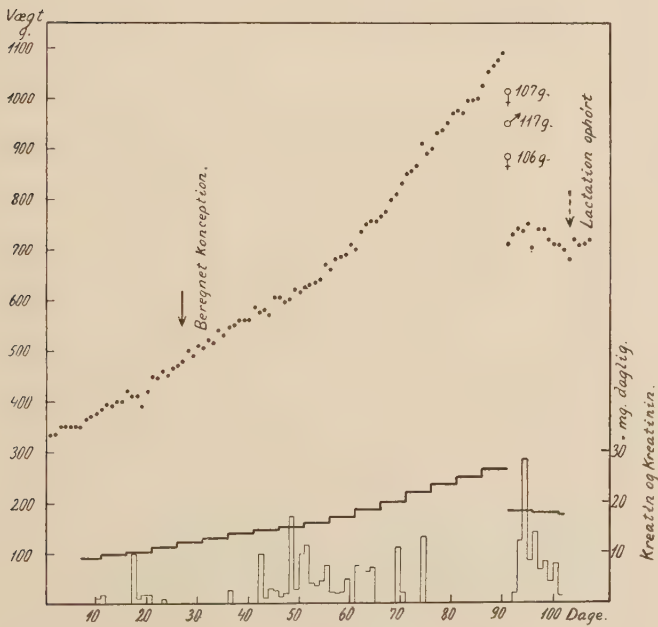
Figur 19. Som Figur 18. Marsvin Nummer 3142.



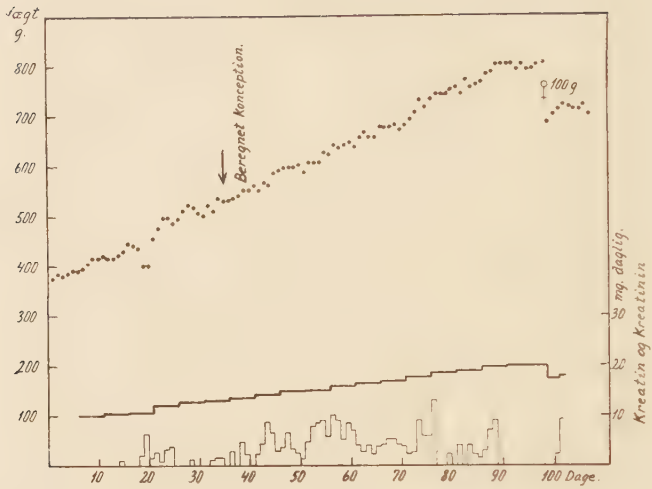
Figur 20. Som Figur 18. Marsvin Nummer 3101.



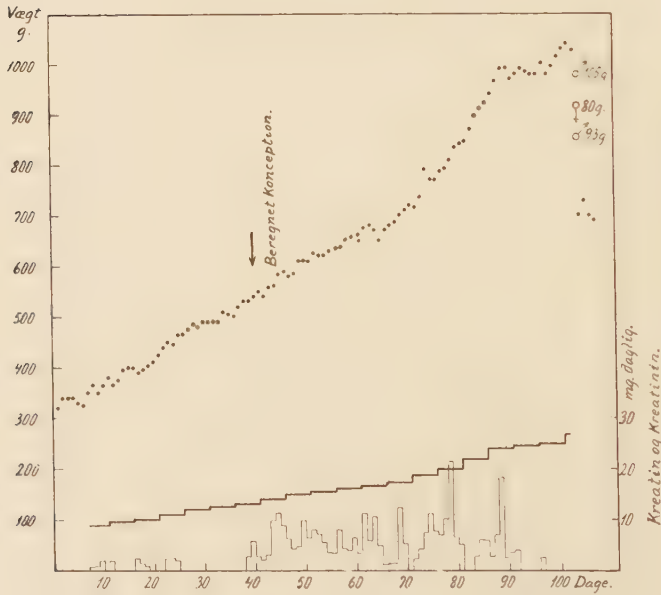
Figur 21. Som Figur 18. Marsvin Nummer 3103.



Figur 22. Som Figur 18. Marsvin Nummer 3107.



Figur 23. Som Figur 18. Marsvin Nummer 1943.



Figur 24. Som Figur 18. Marsvin Nummer 3102.

En anden Fordel opnaar man paa denne Maade, nemlig en passende Forperiode for Konceptionen. Hvornaar denne indtræder beregnes ved at tælle 63 Dage tilbage fra Fødselsdagen¹).

Til Forsøgene er anvendt ganske unge Dyr af ensartet Afstamning og Alder og af en Vægt paa 300 til 400 Gram, altsaa netop i den konsmodne Alder. To af Dyrene (Nr. 3141 og 3101) maa have konciperet straks, men med de øvrige gaar der mærkværdig lang Tid for Konceptionen. Efter godt 100 Dages Forsøg havde 3 af de 10 Dyr endnu ikke født (hvorfor de ikke er meddelt her), saa de maa have ventet mindst 40 Dage, inden de har konciperet. Til Gengæld har dette Forhold bevirket, at der hos de 5 Dyr findes en udmærket lang Forperiode.

I Forperioden ser man hos alle Marsvinene en intermitterende Kreatinuri af vekslede Intensitet, ganske som man paa Forhaand maa vente det hos juvenile Dyr. Den maa sandsynligvis paralleliseres direkte med den tidligere omtalte spontane Kreatinuri hos Marsvineunger.

Under Graviditeten bliver denne Kreatinuri i nogle Tilfælde stærkere, men er stadig intermitterende, saa Urinen i lange Perioder kan være kreatinfri. Kreatinurien ophører i alle Tilfælde nogen Tid før Fødselen.

Kun i et Par Tilfælde er Kreatinurien saa minimal, at den helt kan negligeres, særlig gælder det Nr. 3141, hvor den kun findes paa 3 Dage af hele Graviditeten.

Det er nu Spørgsmaalet, om denne Kreatinuri kan være fremkaldt ved Nedbrydning af Moderdyrets Muskelvæv, eller om den er af en saadan Størrelse, at det er nødvendigt at søge en anden Forklaring.

Ser man nu paa Tabel 53, hvor den totale Kreatin Udskillelse under Graviditeten er udregnet, maa man i hvert Fald indrømme, at for de fleste Dyr er *Shaffer's* Teori fuldt tilstrækkelig til Forklaring af Kreatinurien, idet fem af dem har en total Kreatin Udskillelse, der er mindre end 10 Procent af deres Kreatin Indhold ved Fødselen. En saadan Kreatin Mængde kan med Lethed tænkes

¹) Staldmester Møller, Statens Seruminstitut, hvem jeg er megen Tak skyldig for Levering af Forsøgsdyrene og Raad med Hensyn til deres Pasning, oplyser, at Graviditeten hos Marsvin ret regelmæssigt varer 62—63 Dage. Det gælder dog kun med Sikkerhed anden og følgende Graviditeter, hvor Drægtighedsperioden let kan beregnes, idet Dyrene konciperer umiddelbart post partum, hvis de gaar sammen med Hannen.

fjernet fra Dyrets Muskler i Lobet af Graviditeten, og de 18 og 23 Procent, som de andre 2 Dyr har udskilt, kan næppe heller komme i Konflikt med den Forklaring. Man maa jo nemlig erindre, at samtidig med de destruktive Processer i Dyrene, maa der foregaa konstruktive Processer, hvorved de afbalancerer Tabet. Og som det ses af saa mange Exempler, *maa* der under en kronisk Kreatinuri

Tabel 53.

Den totale Kreatin Udskillelse under henholdsvis Graviditet og Puerperium hos 7 Marsvin og Sammenligning mellem denne og Dyrenes totale Kreatin Forraad.

Marsvin No.	Vægt ved Gravidit- etens			Beregnet Kreatin Ind- hold i Dyret udfra Vægt ved Graviditetens			Kreatin Udskillelse				Kreatinuri			Kreatin Ud- skillelse i Puerperiet		
	Begyndelse	Slutning	Midte	Begyndelse	Slutning	Midte	Total	beregnet udfra Kreatin Indhold v. Graviditetens			Kreatinuri	Antal Unger	Samlet Vægt af Unger	Puerperium	Total	I % af Moderens Kreatin i Fødselen
								Begyndelse	Slutning	Midte						
	g	g	g	mgr	mgr	mgr	mgr	%	%	%	Dg.		g	Dg.	mgr	%
3141	360	540	450	720	1080	900	14	1,9	1,3	1,6	3	2	208	12	103	9,6
3142	510	650	580	1020	1300	1160	31	3,0	2,4	2,7	11	2	191	9	64	4,95
3101	330	550	440	660	1100	880	50	11,4	7,6	5,7	27	2	202	10	113	10,25
3103	520	760	640	1040	1520	1280	94	9,1	6,2	7,4	24	3	312	6	42	2,75
3107	510	710	610	1020	1420	1220	142	13,9	10,0	11,6	26	3	330	10	94	6,55
1943	540	660	600	1080	1320	1200	236	22,0	17,9	19,7	46	1	100	—	—	—
3102	560	700	630	1120	1400	1260	323	28,8	23,0	25,6	47	3	278	—	—	—

foregaa saadanne Processer, hvorved der dannes nyt Kreatin. Hvis ikke en Patient med for Exempel progressiv Muskeldystrofi stadig dannede Kreatin, maatte han i Lobet af relativ kort Tid have udskilt alt det Kreatin, der fandtes i hans Muskler, men det er ikke Tilfældet. Man maa af den Grund antage, at Kreatin er et Stof, der meget let kan erstattes i Organismen. Netop hos Organismer med intermitterende Kreatinuri, som disse gravide Marsvin, er der rig Lejlighed til at erstatte Tabene i Lobet af de Dage, hvor der ikke er Kreatinuri.

Naar det ikke er lykkedes hos alle disse Dyr at gennemføre Graviditeten uden Kreatinuri, som det blev haabet, maa Aarsagen søges i det Forhold, at Dyrene er unge og endnu ikke fuldt udviklede. Foruden deres egen Vægt skal de endnu sørge for Ungernes Vægt og — muligvis — for Dannelsen af et eller andet Protein Depot til Brug under Lactations Perioden.

Spørgsmaalet om Moderorganismen under Graviditeten selv beriges med Protein, har beskæftiget et stort Antal Forskere i Begyndelsen af dette Aarhundrede og atter i de senere Aar, særlig fra amerikansk Side. Det var Resultatet af den ældste Gruppe Undersøgelser, hvortil *Gammeltoft's* slutter sig, at medens der er en Tendens til at komme en negativ Fase i Kvælstof Balancen i Begyndelsen af Graviditeten, saa vil Graviditeten dog afsluttes med en Gevinst for Moderen. Det fremgaar af de moderne amerikanske Undersøgelser, hvoraf de mest interessante er foretaget paa een og samme Kvinde under flere Graviditeter og Lactations Perioder som nøjagtige Balance Forsøg (se *Macy, Donelson, Long, Graham, Sweeny & Shaw*, 1931 (132), *Huncher, Donelson, Nims, Kenyon & Macy*, 1933 (102), *Macy & Huncher*, 1934 (133), og *Huncher, Hummell, Erickson & Macy*, 1935 (101)), at naar Individet først kan vælge sin Ernæring frit, er den Protein Mængde, som tilbageholdes i selve Moderorganismen, paa ingen Maade ubetydelig. Under de sidste 145 Dage af en Graviditet har Forsøgs Personen retineret 446 Gram Kvælstof, hvoraf de 146 Gram er beregnet til Foster med Hinder og Placenta samt til Væxten af Uterus, Adnexa og Mammæ. Tilbage bliver saaledes 300 Gram, hvis Bestemmelse man ikke kender. Det er naturligt, at dette repræsenterer et Depot, som er beregnet til at bruges under Lactationen, i hvert Fald er det næppe en Kapital, som hun beholder hele Livet og forøger for hver ny Graviditet. Det er fristende at tænke sig, at Dannelsen af dette Depot begynder tidligt i Graviditeten og stiller lige saa ubønhørlige Krav som Fosteret. At Moderen derfor ved Slutningen af en Graviditet indeholder lige saa meget Kvælstof som ved Begyndelsen, kan saaledes godt betyde, at hun har dannet et saadant Depot paa Bekostning af sine Muskel Proteiner.

Tabel 54.

Kreatinuri hos Marsvin før, under og efter Graviditeten, samt tildels i II. Graviditet.

Forsøgsdag	Dato	Vægt	Kreatinin	Kreatin Index	Kreatin
	1936	g	mgr		mgr
Marsvin Nummer 3141.					
8.	3/9	390	9,8	102,5	0
9.	4/9	385	—	102,5	0
10.	5/9	400	—	105	0
11.	6/9	400	10,2	101	0
12.	7/9	410	—	104	0
13.	8/9	410	—	99,5	0
14.	9/9	410	—	—	—
15.	10/9	410	—	135	4,15
16.	11/9	420	10,7	95,5	0
17.	12/9	415	—	100,5	0
18.	13/9	430	—	106,5	0
19.	14/9	440	—	97,5	0
20.	15/9	440	—	102,5	0
21.	16/9	455	11,9	—	0
22.	17/9	470	—	95,5	0
23.	18/9	480	—	104	0
24.	19/9	485	—	98,5	0
25.	20/9	495	—	99,3	0
26.	21/9	500	13,15	96	0
27.	22/9	525	—	96,5	0
28.	23/9	530	—	99,5	0
29.	24/9	530	—	98	0
30.	25/9	545	—	100,5	0
31.	26/9	540	13,5	—	0
32.	27/9	535	—	103	0
33.	28/9	530	—	96,5	0
34.	29/9	515	—	92,5	0
35.	30/9	580	—	101,5	0
36.	1/10	595	14,9	103,5	0
37.	2/10	595	—	101,2	0
38.	3/10	590	—	102,5	0
39.	4/10	600	—	103	0
40.	5/10	605	—	97,5	0
41.	6/10	615	15,8	103	0
42.	7/10	615	—	101	0
43.	8/10	635	—	102,5	0
44.	9/10	645	—	115	2,74
45.	10/10	665	—	104	0
46.	11/10	675	17,8	101	0
47.	12/10	685	—	99	0
48.	13/10	720	—	99	0
49.	14/10	735	—	104	0
50.	15/10	740	—	97,5	0
51.	16/10	745	19	132,5	7,15
52.	17/10	765	—	100	0
53.	18/10	770	—	143	9,45
54.	19/10	540	13,45	252	23,7
55.	20/10	535	—	228	20
56.	21/10	530	13,2	200	15,3

(Fortsættes)

(Fortsat)

Forsøgsdag	Dato	Vægt	Kreatinin	Kreatin Index	Kreatinin
	1936	g	mgr		mgr
57.	22/10	530	—	145	6,9
58.	23/10	520	—	132	4,9
59.	24/10	530	13,2	147	7,2
60.	25/10	535	—	138	5,8
61.	26/10	525	13,55	143	6,6
62.	27/10	550	—	105	0,76
63.	28/10	550	—	111,5	1,76
64.	29/10	545	—	106	0,92
65.	30/10	540	—	104	0
66.	31/10	550	13,9	111,5	1,85
67.	1/11	540	—	103	0
68.	2/11	565	—	113	2,1
69.	3/11	570	—	98,5	0
70.	4/11	560	—	114	2,26
71.	5/11	565	14,6	119	3,22
72.	6/11	565	—	133	5,6
73.	7/11	585	—	123	3,9
74.	8/11	605	—	112	2,03
75.	9/11	595	—	138	6,44
76.	10/11	600	15,3	116	2,7
77.	11/11	610	—	144	7,45
78.	12/11	610	—	113	2,3
79.	13/11	615	—	112	2,13
80.	14/11	630	—	107	1,25
81.	15/11	635	16,4	112	2,28
82.	16/11	650	—	99,5	0
83.	17/11	655	—	101,5	0
84.	18/11	665	—	104	0
85.	19/11	680	—	101,5	0
86.	20/11	690	17,7	99	0
87.	21/11	695	—	105	0
88.	22/11	700	—	111,5	2,36
89.	23/11	740	—	94,5	0
90.	24/11	715	—	102	0
91.	25/11	730	18,8	110	2,18
92.	26/11	740	—	99	0
93.	27/11	745	—	96,5	0
94.	28/11	765	—	100	0
95.	29/11	780	—	102	0
96.	30/11	790	20,6	103,5	0
97.	1/12	800	—	97,5	0
98.	2/12	830	—	98,5	0
99.	3/12	850	—	101	0
100.	4/12	850	—	98	0
101.	5/12	860	22,0	98,5	0

Marsvin Nummer 3142.

6.	1/9	360	9,22	105	0
7.	2/9	365	—	103	0
8.	3/9	370	—	103	0
9.	4/9	375	—	98	0
10.	5/9	375	—	101	0
11.	6/9	380	9,8	104,5	0
12.	7/9	385	—	100,5	0
13.	8/9	390	—	102	0

(Fortsættes)

(Fortsat)

Forsøgsdag	Dato	Vægt	Kreatinin	Kreatin Index	Kreatin
	1936	g	mgr		mgr
14.	9/9	400	—	98,5	0
15.	10/9	405	—	98,5	0
16.	11/9	440	10,55	98	0
17.	12/9	419	—	103,5	0
18.	13/9	420	—	109	1,1
19.	14/9	425	—	108,5	1,04
20.	15/9	445	—	100	0
21.	16/9	440	11,4	—	0
22.	17/9	450	—	96	0
23.	18/9	460	—	146	6,1
24.	19/9	465	—	—	0
25.	20/9	465	—	96,5	0
26.	21/9	480	12,3	95	0
27.	22/9	485	—	95	0
28.	23/9	490	—	95,5	0
29.	24/9	500	—	99	0
30.	25/9	500	—	95,5	0
31.	26/9	505	12,9	100	0
32.	27/9	510	—	96	0
33.	28/9	510	—	95,5	0
34.	29/9	530	—	96	0
35.	30/9	525	—	92,5	0
36.	1/10	520	13,3	101,5	0
37.	2/10	530	—	104	0
38.	3/10	535	—	94	0
39.	4/10	535	—	102	0
40.	5/10	545	—	99,5	0
41.	6/10	555	14	102	0
42.	7/10	540	—	97	0
43.	8/10	560	—	—	0
44.	9/10	565	—	105	0,81
45.	10/10	580	—	115	2,44
46.	11/10	580	14,7	113	2,22
47.	12/10	585	—	119	3,24
48.	13/10	590	—	114	2,39
49.	14/10	590	—	118,5	3,16
50.	15/10	595	—	95	0
51.	16/10	295	15,3	140,5	7,2
52.	17/10	610	—	106	1,07
53.	18/10	610	—	103,5	0
54.	19/10	620	—	97,5	0
55.	20/10	625	—	98,5	0
56.	21/10	635	16,1	97	0
57.	22/10	650	—	97,5	0
58.	23/10	630	—	101	0
59.	24/10	645	—	100	0
60.	25/10	655	—	99	0
61.	26/10	655	16,8	102	0
62.	27/10	660	—	—	0
63.	28/10	670	—	103,5	0
64.	29/10	680	—	100	0
65.	30/10	690	—	96,5	0
66.	31/10	690	17,5	99	0
67.	1/11	695	—	98,5	0
68.	2/11	700	—	101	0

(Fortsættes)

(Fortsat)

Forsøgsdag	Dato	Vægt	Kreatinin	Kreatin Index	Kreatin
	1936	g	mgr		mgr
69.	3/11	705	—	100,5	0
70.	4/11	715	—	100	0
71.	5/11	720	18,6	99,5	0
72.	6/11	745	—	108	1,73
73.	7/11	745	—	119,5	4,2
74.	8/11	755	—	100,5	0
75.	9/11	760	—	—	0
76.	10/11	770	19,6	100	0
77.	11/11	785	—	102	0
78.	12/11	785	—	97	0
79.	13/11	785	—	108	1,82
80.	14/11	790	—	95	0
81.	15/11	800	20,1	94	0
82.	16/11	800	—	94	0
83.	17/11	800	—	97	0
84.	18/11	810	—	96,5	0
85.	19/11	815	—	95	0
86.	20/11	820	21	—	0
87.	21/11	820	—	—	0
88.	22/11	840	—	100	0
89.	23/11	850	—	—	—
90.	24/11	860	—	102	0
91.	25/11	875	21,8	100	0
92.	26/11	870	—	94	0
93.	27/11	645	16,4	134,5	6,58
94.	28/11	660	—	141	7,82
95.	29/11	665	—	169	13
96.	30/11	665	16,6	181	17,6
97.	1/12	675	—	137	7,1
98.	2/12	665	—	125	4,8
99.	3/12	660	—	106,5	1,25
100.	4/12	650	—	109	1,72
101.	5/12	665	16,7	123	4,45

Marsvin Nummer 3101.

6.	1/9	360	9,5	103,5	0,39
7.	2/9	360	—	104	0,44
8.	3/9	390	—	105,5	0,61
9.	4/9	400	—	107	0,77
10.	5/9	390	—	106	0,66
11.	6/9	380	10	116	1,86
12.	7/9	390	—	113	1,51
13.	8/9	400	—	114,5	1,68
14.	9/9	410	—	108	0,93
15.	10/9	415	—	120	2,32
16.	11/9	440	10,8	116	1,86
17.	12/9	415	—	98	0
18.	13/9	420	—	110	1,25
19.	14/9	455	—	98,5	0
20.	15/9	440	—	102	0
21.	16/9	450	11,7	104,5	0,61
22.	17/9	455	—	98,5	0
23.	18/9	470	—	98	0
24.	19/9	480	—	102	0
25.	20/9	490	—	107,5	1,02

(Fortsættes)

(Fortsat)

Forsøgsdag	Dato	Vægt	Kreatinin	Kreatin Index	Kreatin
	1936	g	mgr		mgr
26.	21/9	490	12,6	97	0
27.	22/9	500	—	96,5	0
28.	23/9	525	—	98,7	0
29.	24/9	510	—	—	0
30.	25/9	500	—	103,5	0
31.	26/9	520	13,3	100	0
32.	27/9	525	—	99	0
33.	28/9	530	—	110	1,54
34.	29/9	540	—	101	0
35.	30/9	540	—	100	0
36.	1/10	550	14,2	100,5	0
37.	2/10	555	—	99,2	0
38.	3/10	575	—	118,5	3,05
39.	4/10	580	—	100	0
40.	5/10	585	—	97	0
41.	6/10	585	15,35	122	3,92
42.	7/10	605	—	117,5	3,12
43.	8/10	605	—	108	1,42
44.	9/10	630	—	96	0
45.	10/10	645	—	112	2,14
46.	11/10	650	16,85	124	4,70
47.	12/10	650	—	112	2,35
48.	13/10	670	—	103,5	0
49.	14/10	695	—	106	1,17
50.	15/10	705	—	104	0,78
51.	16/10	695	17,65	123	4,72
52.	17/10	700	—	116,5	3,38
53.	18/10	720	—	—	0
54.	19/10	705	—	101	0
55.	20/10	710	—	96,5	0
56.	21/10	725	18,6	109	1,94
57.	22/10	740	—	100	0
58.	23/10	740	—	—	0
59.	24/10	750	—	102	0
60.	25/10	770	—	94	0
61.	26/10	530	13,7	179	12,5
62.	27/10	555	—	125	3,97
63.	28/10	560	—	116,5	2,62
64.	29/10	555	—	186	13,85
65.	30/10	540	—	139	6,20
66.	31/10	535	13,25	178	12
67.	1/11	530	—	197	14,9
68.	2/11	525	—	141	6,3
69.	3/11	520	—	142	6,45
70.	4/11	540	—	140	6,15
71.	5/11	540	13,95	130	4,85
72.	6/11	550	—	137	6
73.	7/11	560	—	159	9,55
74.	8/11	605	—	145	7,3
75.	9/11	575	—	151	8,25
76.	10/11	600	14,90	137	6,4
77.	11/11	605	—	218	20,6
78.	12/11	590	—	172	12,50
79.	13/11	590	—	132	5,53
80.	14/11	600	—	151	8,8

(Fortsættes)

(Fortsat)

Forsøgsdag	Dato	Vægt	Kreatinin	Kreatin Index	Kreatin
	1936	g	mgr		mgr
81.	15/11	615	15,6	143	7,6
82.	16/11	610	—	145	8,15
83.	17/11	620	—	164	11,60
84.	18/11	640	—	152	9,40
85.	19/11	645	—	145	8,15
86.	20/11	650	16,9	124	4,7
87.	21/11	665	—	141	8,05
88.	22/11	670	—	161	12,00
89.	23/11	690	—	112	2,35
90.	24/11	700	—	136	7,05
91.	25/11	695	17,6	154	11
92.	26/11	700	—	133,5	6,82
93.	27/11	705	—	151	10,4
94.	28/11	700	—	115,5	3,16
95.	29/11	725	—	113,5	2,75
96.	30/11	735	18,7	112	2,32
97.	1/12	730	—	118	3,48
98.	2/12	740	—	105	0,97
99.	3/12	770	—	114	2,71
100.	4/12	760	—	111	2,13
101.	5/12	765	19,3	106,5	1,45

Marsvin Nummer 3103.

6.	1/9	315	9,0	108,5	0,89
7.	2/9	340	—	102,5	0
8.	3/9	365	—	110	1,04
9.	4/9	360	—	—	0
10.	5/9	355	—	103	0
11.	6/9	360	9,3	103	0
12.	7/9	360	—	102,5	0
13.	8/9	370	—	99,5	0
14.	9/9	380	—	101	0
15.	10/9	385	—	103	0
16.	11/9	390	10,15	120,5	2,41
17.	12/9	395	—	103	0
18.	13/9	400	—	103	0
19.	14/9	430	—	123	2,7
20.	15/9	415	—	97,5	0
21.	16/9	435	11,2	114,5	1,89
22.	17/9	440	—	100,5	0
23.	18/9	450	—	109	1,17
24.	19/9	460	—	102,5	0
25.	20/9	455	—	97,5	0
26.	21/9	460	11,9	93,5	0
27.	22/9	480	—	96	0
28.	23/9	485	—	121	2,9
29.	24/9	475	—	103,5	0
30.	25/9	480	—	99,5	0
31.	26/9	500	12,6	97,5	0
32.	27/9	500	—	98,7	0
33.	28/9	495	—	112	1,66
34.	29/9	520	—	101,4	0
35.	30/9	510	—	95	0
36.	1/10	520	13,4	105	0
37.	2/10	530	—	98	0

(Fortsættes)

(Fortsat)

Forsøgsdag	Dato	Vægt	Kreatinin	Kreatin Index	Kreatin
	1936	g	mgr		mgr
38.	3/10	535	—	104	0
39.	4/10	555	—	103,3	0
40.	5/10	545	—	98,6	0
41.	6/10	560	14,5	130	5,04
42.	7/10	570	—	107,5	1,26
43.	8/10	575	—	119	3,2
44.	9/10	590	—	133	5,5
45.	10/10	610	—	109,5	1,6
46.	11/10	610	15,5	107,5	1,35
47.	12/10	615	—	102,5	0
48.	13/10	610	—	117	3,06
49.	14/10	620	—	129	5,22
50.	15/10	640	—	103	0
51.	16/10	625	16,25	138	7,18
52.	17/10	635	—	122,5	4,25
53.	18/10	655	—	118,5	3,5
54.	19/10	660	—	115	2,83
55.	20/10	670	—	127	5,1
56.	21/10	660	17	156	11,2
57.	22/10	690	—	100	0
58.	23/10	675	—	106	1,18
59.	24/10	675	—	103,5	0
60.	25/10	700	—	100	0
61.	26/10	710	18,05	97	0
62.	27/10	710	—	97	0
63.	28/10	730	—	100,5	0
64.	29/10	735	—	96	0
65.	30/10	725	—	100	0
66.	31/10	745	18,85	102,5	0
67.	1/11	750	—	97	0
68.	2/11	745	—	118	3,94
69.	3/11	750	—	102,5	
70.	4/11	780	—	112	2,62
71.	5/11	805	20,7	101	0
72.	6/11	800	—	116,5	3,96
73.	7/11	815	—	116	3,85
74.	8/11	855	—	115,5	3,72
75.	9/11	860	—	100	0
76.	10/11	870	22,6	99,5	0
77.	11/11	895	—	101,5	0
78.	12/11	900	—	101	0
79.	13/11	915	—	102	0
80.	14/11	940	—	108,5	2,23
81.	15/11	940	24	101	0
82.	16/11	940	—	100	0
83.	17/11	960	—	96	0
84.	18/11	980	—	110	2,78
85.	19/11	980	—	98,5	0
86.	20/11	995	25,7	96	0
87.	21/11	1015	—	100	0
88.	22/11	1030	—	109	2,68
89.	23/11	1040	—	97	0
90.	24/11	1060	—	99	0
91.	25/11	1065	27,2	101	0
92.	26/11	1075	—	97,2	0

(Fortsættes)

(Fortsat)

Forsøgsdag	Dato	Vægt	Kreatinin	Kreatin Index	Kreatin
	1936	g	mgr		mgr
93.	27/11	1075	—	101	0,
94.	28/11	1110	—	107	2,21
95.	29/11	1115	—	100,5	0
96.	30/11	1120	28	112,5	4,06
97.	1/12	760	18,8	104,5	0
98.	2/12	760	—	107,5	1,64
99.	3/12	750	—	152	11,35
100.	4/12	740	—	178	17
101.	5/12	740	—	136	7,75

Marsvin Nummer 3107.

7.	2/9	350	9,22	99	0
8.	3/9	365	—	104,5	0
9.	4/9	370	—	103,5	0
10.	5/9	375	—	110	1,07
11.	6/9	485	9,77	116	1,82
12.	7/9	395	—	102	0
13.	8/9	390	—	103,5	0
14.	9/9	400	—	104	0
15.	10/9	400	—	102	0
16.	11/9	420	10,25	102	0
17.	12/9	410	—	185	10
18.	13/9	410	—	109	1,07
19.	14/9	390	—	115	1,78
20.	15/9	420	—	115	1,78
21.	16/9	450	11,35	96	0
22.	17/9	445	—	97,5	0
23.	18/9	460	—	106,5	0,77
24.	19/9	450	—	100	0
25.	20/9	465	—	103,5	0
26.	21/9	470	12,25	99,5	0
27.	22/9	480	—	97,5	0
28.	23/9	500	—	101	0
29.	24/9	490	—	101,5	0
30.	25/9	510	—	98	0
31.	26/9	505	13,05	100	0
32.	27/9	520	—	101,2	0
33.	28/9	515	—	96	0
34.	29/9	540	—	101,5	0
35.	30/9	530	—	99,5	0
36.	1/10	545	13,90	116,5	2,66
37.	2/10	550	—	102	0
38.	3/10	560	—	98	0
39.	4/10	560	—	102	0
40.	5/10	560	—	99,4	0
41.	6/10	585	14,6	101,5	0
42.	7/10	575	—	157	9,65
43.	8/10	580	—	106,5	1,1
44.	9/10	570	—	118	3,05
45.	10/10	605	—	115	2,54
46.	11/10	605	15,2	107	1,4
47.	12/10	595	—	111	1,94
48.	13/10	600	—	186	17,1
49.	14/10	620	—	116,5	2,91
50.	15/10	615	—	156	9,9

(Fortsættes)

(Fortsat)

Forsøgsdag	Dato	Vægt	Kreatinin	Kreatin index	Kreatin
	1936	g	mgr		mgr
51.	16/10	625	16	162	11,5
52.	17/10	630	—	121,5	3,98
53.	18/10	635	—	119	3,52
54.	19/10	640	—	124,5	4,54
55.	20/10	670	—	141	7,6
56.	21/10	660	17,1	111	2,20
57.	22/10	680	—	110,5	2,08
58.	23/10	685	—	110	2,18
59.	24/10	690	—	124	4,75
60.	25/10	710	—	102,5	0
61.	26/10	700	18,5	135	7,50
62.	27/10	735	—	—	—
63.	28/10	750	—	129	6,22
64.	29/10	755	—	133	7,1
65.	30/10	755	—	104	0
66.	31/10	765	19,9	101	0
67.	1/11	775	—	99	0
68.	2/11	800	—	102,5	0
69.	3/11	810	—	148	11,1
70.	4/11	830	—	109	2,08
71.	5/11	850	21,8	98,5	0
72.	6/11	855	—	95,5	0
73.	7/11	865	—	100	0
74.	8/11	910	—	152	13,15
75.	9/11	890	—	96,5	0
76.	10/11	900	23,5	98	0
77.	11/11	930	—	99,2	0
78.	12/11	935	—	100	0
79.	13/11	950	—	97	0
80.	14/11	970	—	101,5	0
81.	15/11	975	24,7	—	—
82.	16/11	970	—	96	0
83.	17/11	995	—	95	0
84.	18/11	995	—	100	0
85.	19/11	1000	—	97	0
86.	20/11	1025	26,5	96,5	0
87.	21/11	1055	—	104	0
88.	22/11	1065	—	100	0
89.	23/11	1075	—	95,5	0
90.	24/11	1090	—	95	0
91.	25/11	710	18,3	103	0
92.	26/11	730	—	109	1,92
93.	27/11	730	—	158	12,35
94.	28/11	735	—	234	28,5
95.	29/11	750	—	140	8,5
96.	30/11	705	18,1	168	14,3
97.	1/12	740	—	132	6,7
98.	2/12	740	—	140	8,40
99.	3/12	720	—	121	4,40
100.	4/12	710	—	137,5	7,90
101.	5/12	710	17,6	107	1,43

(Fortsættes)

(Fortsat)

Forsegsdag	Dato	Vægt	Kreatinin	Kreatin Index	Kreatin
	1936	g	mgr		mgr
Marsvin Nummer 1943.					
6.	1/9	390	10,1	104	0
7.	2/9	395	—	103	0
8.	3/9	405	—	100,5	0
9.	4/9	415	—	102	0
10.	5/9	415	—	106,5	0
11.	6/9	420	10,5	96,5	0
12.	7/9	415	—	105	0
13.	8/9	415	—	98,5	0
14.	9/9	420	—	109	1,1
15.	10/9	430	—	104	0
16.	11/9	445	10,6	100,5	0
17.	12/9	440	—	98,5	0
18.	13/9	435	—	116,5	2,03
19.	14/9	400	—	152	6,4
20.	15/9	400	—	112	1,48
21.	16/9	455	12	119,5	2,72
22.	17/9	475	—	106	0,84
23.	18/9	495	—	123	3,2
24.	19/9	495	—	127	3,9
25.	20/9	485	—	96	0
26.	21/9	495	12,75	100	0
27.	22/9	520	—	103	0
28.	23/9	520	—	108	1,18
29.	24/9	515	—	100,5	0
30.	25/9	505	—	100	0
31.	26/9	500	12,95	97	0
32.	27/9	520	—	107,5	1,13
33.	28/9	510	—	111	1,65
34.	29/9	535	—	111	1,65
35.	30/9	530	—	103,5	0
36.	1/10	530	13,5	118	2,82
37.	2/10	535	—	102	0
38.	3/10	540	—	130	4,70
39.	4/10	550	—	113,5	2,12
40.	5/10	550	—	103,0	0
41.	6/10	560	14,1	114	2,29
42.	7/10	550	—	126	4,25
43.	8/10	565	—	153	8,7
44.	9/10	560	—	140	6,55
45.	10/10	585	—	116,5	2,70
46.	11/10	590	14,85	121	3,62
47.	12/10	595	—	138	6,55
48.	13/10	595	—	119	3,28
49.	14/10	595	—	115	2,58
50.	15/10	600	—	108	1,38
51.	16/10	585	15,1	127	4,73
52.	17/10	605	—	145	7,9
53.	18/10	605	—	148,5	8,5
54.	19/10	605	—	151	8,95
55.	20/10	625	—	133	5,8
56.	21/10	620	15,9	155	10,15
57.	22/10	640	—	149	9
58.	23/10	635	—	128	5,15

(Fortsættes)

(Fortsat)

Forsøgsdag	Dato	Vægt	Kreatinin	Kreatin Index	Kreatin
	1936	g	mgr		mgr
59.	24/10	640	—	146	8,5
60.	25/10	645	—	138	7
61.	26/10	635	16,3	121	4
62.	27/10	655	—	114	2,65
63.	28/10	665	—	121,5	4,06
64.	29/10	655	—	111,5	2,18
65.	30/10	655	—	119,5	3,7
66.	31/10	675	16,85	121	4,1
67.	1/11	675	—	127	5,3
68.	2/11	675	—	127	5,3
69.	3/11	680	—	122	4,3
70.	4/11	670	—	120	3,9
71.	5/11	680	17,6	111	2,24
72.	6/11	690	—	113	2,65
73.	7/11	705	—	144	9
74.	8/11	730	—	129	5,9
75.	9/11	715	—	129	5,9
76.	10/11	730	18,5	161	13,1
77.	11/11	740	—	101,5	0
78.	12/11	740	—	104	0
79.	13/11	740	—	110	2,15
80.	14/11	750	—	104,5	0
81.	15/11	755	18,9	118	3,95
82.	16/11	740	—	103	0
83.	17/11	770	—	118	3,95
84.	18/11	755	—	110	2,19
85.	19/11	760	—	107	1,54
86.	20/11	765	19,65	112,5	2,85
87.	21/11	780	—	131	7,1
88.	22/11	785	—	139	8,9
89.	23/11	800	—	97,5	0
90.	24/11	800	—	100	0
91.	25/11	800	19,9	104	0
92.	26/11	800	—	95	0
93.	27/11	790	—	97	0
94.	28/11	800	—	104	0
95.	29/11	790	—	98	0
96.	30/11	790	20	95	0
97.	1/12	800	—	95,5	0
98.	2/12	805	—	—	—
99.	3/12	685	17,3	99,4	0
100.	4/12	700	—	111	2,21
101.	5/12	710	17,8	145	9,30

Marsvin Nummer 3102.

7.	2/9	350	8,9	106,5	0,67
8.	3/9	365	—	108	0,83
9.	4/9	350	—	119	1,96
10.	5/9	365	—	115	1,55
11.	6/9	380	9,6	118	2
12.	7/9	365	—	102	0
13.	8/9	375	—	105	0
14.	9/9	395	—	104	0
15.	10/9	400	—	97	0
16.	11/9	400	10	121	2,44

(Fortsættes)

(Fortsat)

Forsøgsdag	Dato	Vægt	Kreatinin	Kreatin Index	Kreatin
	1936	g	mgr		mgr
17.	12/9	390	—	112	1,39
18.	13/9	395	—	107	0,81
19.	14/9	405	—	101	0
20.	15/9	410	—	100,5	0
21.	16/9	425	11,1	99,5	0
22.	17/9	440	—	118,5	2,38
23.	18/9	450	—	119,5	2,52
24.	19/9	445	—	115	1,93
25.	20/9	465	—	98,5	0
26.	21/9	465	12	100	0
27.	22/9	475	—	103,5	0
28.	23/9	485	—	105	0
29.	24/9	480	—	97,5	0
30.	25/9	490	—	99,5	0
31.	26/9	490	12,4	100	0
32.	27/9	490	—	105,5	0
33.	28/9	490	—	98,7	0
34.	29/9	510	—	106	0
35.	30/9	505	—	97	0
36.	1/10	500	13,1	101,5	0
37.	2/10	520	—	101,5	0
38.	3/10	530	—	117,5	2,66
39.	4/10	530	—	138	5,76
40.	5/10	540	—	117,5	2,66
41.	6/10	550	14	112,5	2,03
42.	7/10	540	—	118,5	3
43.	8/10	560	—	161	9,9
44.	9/10	560	—	169	11,2
45.	10/10	585	—	154	8,8
46.	11/10	590	14,9	136,5	6,3
47.	12/10	580	—	124	4,15
48.	13/10	585	—	127	4,66
49.	14/10	610	—	156	9,7
50.	15/10	610	—	137	6,4
51.	16/10	610	15,5	144,5	8
52.	17/10	625	—	139,5	7,1
53.	18/10	620	—	131	5,58
54.	19/10	620	—	119	3,42
55.	20/10	630	—	120	3,6
56.	21/10	630	16,1	143	8
57.	22/10	635	—	123	4,3
58.	23/10	645	—	120,5	3,82
59.	24/10	650	—	135	6,53
60.	25/10	660	—	118	3,36
61.	26/10	650	16,6	158	11,2
62.	27/10	645	—	130	5,78
63.	28/10	680	—	155	10,6
64.	29/10	670	—	125,5	4,9
65.	30/10	650	—	106	1,15
66.	31/10	670	17,2	106,5	1,3
67.	1/11	680	—	107	1,4
68.	2/11	685	—	162	12,4
69.	3/11	700	—	126	5,2
70.	4/11	710	—	100	0
71.	5/11	720	18,65	110	2,16

(Fortsættes)

(Fortsat)

Forsøgsdag	Dato	Vægt	Kreatinin	Kreatin Index	Kreatin
	1936	g	mgr		mgr
72.	6/11	715	—	119	4,1
73.	7/11	735	—	134,5	7,45
74.	8/11	790	—	152	11,25
75.	9/11	770	—	136	7,8
76.	10/11	770	19,9	130	6,92
77.	11/11	785	—	144	10,15
78.	12/11	790	—	193	21,5
79.	13/11	810	—	128	6,46
80.	14/11	835	—	122	5,08
81.	15/11	840	21,8	101	0
82.	16/11	845	—	103	0
83.	17/11	870	—	111	2,78
84.	18/11	895	—	124	6,08
85.	19/11	910	—	123,5	5,95
86.	20/11	920	24	111	2,64
87.	21/11	940	—	129	7
88.	22/11	965	—	176	18,25
89.	23/11	990	—	110	2,4
90.	24/11	990	—	114,5	3,5
91.	25/11	970	24,5	114	4
92.	26/11	980	—	99,5	0
93.	27/11	990	—	100	0
94.	28/11	985	—	105,5	0
95.	29/11	980	—	99	0
96.	30/11	980	24,8	101,5	0
97.	1/12	1000	—	109	2,58
98.	2/12	980	—	101	0
99.	3/12	995	—	101,5	0
100.	4/12	1015	—	—	—
101.	5/12	1030	26,8	102,5	0

KAPITEL VIII

KREATINURI UNDER PUERPERIET

Kreatinurien under Puerperiet hos Kvinder blev iagttaget i 1908 af *Shaffer* (190) og samme Aar hos Hunde af *Murlin*. I de følgende Aar findes denne Kreatinuri, der langt overskrider Graviditets Kreatinurien, som et konstant Fænomen i Puerperiet hos alle Kvinder. (*Krause & Cramer*, 1911 (118), *Heynemann*, 1912 (91), *Wakulenko*, 1912 (221), *Mellanby*, 1913 (137), *Murlin*, 1913 (144), og *Morse*, 1915 (142)).

Shaffer & Mulin mente, at Kreatinurien skyldtes Frigorelse af Kreatin ved Involutionen af Uterus, men *Murlin og Morse* viste, at selv i Tilfælde af sectio caesarea med Uterus Amputation kom der Kreatinuri. Imidlertid kan man ikke tillægge denne Indvending særlig Betydning, da alene en saa stor Operation i sig selv vil give Kreatinuri som Følge af den postoperative Underernæring og deraf følgende Nedbrydning af tværstribet Muskulatur. Noget andet er, at Kreatin Indholdet i Uterus, som af flere Forfattere fremhævet, ikke er tilstrækkeligt til at dække den betydelige Kreatinudskillelse i Lobet af Involutionen, men den stærke Stigning i Kvælstof Udskillelsen post partum, som saa ofte er iagttaget, viser iøvrigt, at Involutionen omfatter langt mere end Uterus alene.

Mellanby viste, at Kreatinurien var afhængig af Lactationen, idet naar denne af en eller anden Grund ophørte, ophørte ogsaa Kreatinurien. Men dette siger dog næppe mere, end der kan bringes i direkte Overensstemmelse med *Shaffer's* Teori. At Kvælstof Balancen under Lactationen kan være negativ, er nemlig ofte iagttaget, og et Ophør af Lactationen kan da gøre Balancen positiv.

Wakulenko mener, at Kreatinurien kan skyldes Resorption af Kreatin fra Locchia, men har dog ingen Kreatin Analyser af Locchia at støtte sig til, og ingen har siden undersøgt den Forklaring.

Hunde har som nævnt en puerperal Kreatinuri, men den findes ikke hos Kaniner ifølge *Mellanby* (137). Dette fremgaar ogsaa af Tabel 51 (Side 144). Iøvrigt findes der ingen Oplysninger i Litteraturen om puerperal Kreatinuri hos Dyr.

Saadanne Forsøg er ogsaa vanskelige at foretage, da man, for at have normale fysiologiske Forhold, jo maa lade Dyrene give Die til Ungerne. Men netop derfor er de for omtalte Marsvine Forsøg velegnede, og jeg har derfor undersøgt Kreatinurien post partum hos nogle af disse Dyr. Resultaterne er samlede i Tabel 53, hvor der, ligesom ved Graviditets Kreatinurien, er sket en Sammenligning mellem den i Løbet af Puerperiet udskilte Kreatin Mængde, og Dyrets totale Kreatin Mængde ved Fødselen. Hvor mange Dage, man skal beregne »Puerperiet« til, maa nærmest blive en Skønssag. Da nu Kreatinurien har en vel udtalt Stigning, og et lige saa vel udtalt Fald, er Puerperiets Slutning sat til det Tidspunkt, hvor denne Kurve atter nærmer sig Nulpunktet.

Det ses, at det er ret betydelige Mængder Kreatin, der udskilles efter Fødselen, men ialt andrager det dog kun i de 5 Tilfælde, hvor det var muligt at foretage denne Undersøgelse, fra 2,75 til 10,25 Procent af Dyrets Kreatin Mængde, hvilket altsaa maa siges at være en Størrelse, som meget vel kan tænkes at være fjernet fra Dyrenes Kreatin Beholdning.

KAPITEL IX

KONKLUSION OG RÉSUMÉ

Kapitel I. Efter en experimentel Undersøgelse af de Faktorer, der spiller en Rolle for *Jaffé-Folin's* Metode, beskrives en Teknik, der drager Konsekvenserne af disse Forhold, men er simpel, og derfor egner sig godt til Serie Undersøgelser af Urin.

En Kreatin Bestemmelse fremgaar som Forskellen mellem to Bestemmelser af henholdsvis »Total Kreatinin« (= Kreatinin + Kreatin) og »Præformeret Kreatinin«. For at bedømme, om der i et givet Tilfælde forefindes en Kreatinuri, opstilles Kvotienten:

$$\frac{\text{Total Kreatinin } 100}{\text{Præformeret Kreatinin}}$$
, der kaldes *Kreatin Index*. Først naar *Kreatin Index* overskrider 105, kan man, ved Anvendelse af min Teknik, diagnosticere en Kreatinuri.

Teknikken til Bestemmelse af Kreatinin og Kreatin i Serum beskrives ogsaa indgaaende.

I *Kapitel II* diskuteres, hvad normalt Blod indeholder af Kreatinin og Kreatin.

Der har længe været Strid om, hvorvidt normalt Plasma overhovedet indeholder Kreatinin, men paa Basis af de senere Aars kritiske Undersøgelser, maa det fastslaaes, at Plasma normalt indeholder omkring 1 Milligram Kreatinin i 100 Kubikcentimeter.

Til Gengæld vises det, at i Modsætning til de almindeligt gængse Anskuelser maa det betragtes som tvivlsomt, om Plasma overhovedet indeholder Kreatin hos normale Mennesker, der lever paa Kreatin-fri Kost.

I *Kapitel III* undersøges, om Kreatin kan betragtes som et Tærskelstof. Undersøgelserne foretages paa Kaniner og paa voksne Mennesker ved Indgivelse af Kreatin intravenøst eller per os. Disse Undersøgelser afslører, at Kreatin har en Tærskel, der hos Mennesker ligger omkring 1,25 Milligram Kreatin i 100 Kubikcentimeter Blod (Plasma).

Kapitel IV. Efter en Gennemgang af de vigtigste Teorier, der

har været fremsat til Forklaring af endogen Kreatinuri, besluttet det at undersøge, om den simpleste af disse Teorier, *Shaffer's* Teori, ikke skulde være tilstrækkelig til at forklare de forskellige Former for Kreatinuri. *Shaffer's* Teori gaar ud paa, at det Kreatin, der udskilles i Urinen, har sin Oprindelse i Muskernes præformerede Kreatin, og at Kreatinuri derfor maa være ledsaget af en Nedbrydning af Muskelvæv.

I *Kapitel V* vises, at Kreatinurien ved Inanition tvangfrit kan forklares udfra *Shaffer's* Teori, idet det Kreatin, der udskilles i Urinen i Løbet af Inanitionen, plus det, der findes i Organismen ved Inanitionens Slutning, ikke overskrider det, der fandtes i Organismen ved Inanitionens Begyndelse.

Kapitel VI. Den vigtigste af de saakaldte fysiologiske Kreatinurier, Kreatinurien hos Børn, er af en mere kompliceret Natur.

Det vises først, at Komælk indeholder tilstrækkeligt Kreatin til at forklare Spædbørns Kreatinurien som *exogen*. Kvindemælk indeholder derimod kun en minimal Mængde Kreatin, og i Overensstemmelse hermed findes, at Kreatinuri kun sjældent findes hos Brystbørn, men altid hos Flaskebørn. Hvorvidt Kreatinurien hos ældre Børn kan forklares som *exogen*, er ikke undersøgt.

Derimod er Forholdet et andet hos nyfødte Børn, hvor der virkelig findes en *endogen* Kreatinuri. Denne kaldes *den spontane postnatale Kreatinuri* og vises at være intimt knyttet til de første Levedages sparsomme Ernæring og det deraf følgende Vægttab. Naar Ernæringen bliver tilstrækkelig, og Børnene voxe adækvat, forsvinder denne Kreatinuri atter.

Det vises, at den gængse Forestilling ikke er korrekt, at Børn udskiller *exogent* Kreatin kvantitativt i Urinen. Tværtimod er Børns Kreatin Tolerance meget betydelig. Men kommer der efter en Kreatin Belastning en Kreatinuri, er denne i nogle Tilfælde paafaldende langvarig (indtil 4–5 Dage). Det maa formodes, at Børnene i denne Periode vil udskille en ny Dosis Kreatin kvantitativt, hvorved Kreatinurien hos Flaskebørn alligevel kan forklares som fremkaldt af Komælkens Kreatin.

Kreatinuri er ikke et normalt Fænomen hos Dyrreunger, men kan fremkaldes ved de ringeste Paavirkninger. Paa Marsvine Unger vises, at simpel Indespærring i Stofskifte Bure er tilstrækkelig til at fremkalde Kreatinuri, og at denne er ledsaget af et udtalt Hak i Vægtkurven. Naar Ungerne har vænnet sig til Opholdet, begynder de at voxe adækvat, og Kreatinurien forsvinder. Det

vises, at den totale udskilte Kreatin Mængde er større, jo mere udtalt Hakket i Vægtkurven har været, og at den derfor med stor Sandsynlighed stammer fra Dyrenes egne Muskler.

I *Kapitel VII* undersøges, om Graviditets Kreatinurien hos Marsvin helt kan undgaas ved hensigtsmæssig Ernæring af Dyrene. Dette er praktisk talt kun Tilfældet med enkelte, medens der hos de andre udskilles varierende Mængder Kreatin. Men dog ikke mere, end der kan bringes i Overensstemmelse med *Shaffer's* Teori. Det er sandsynligt, at Kreatinurien helt kan undgaas, hvis Forsøgene foretages med helt udvoxede Dyr.

Kapitel VIII. Kreatinurien i Puerperiet er en Følge af de post-natale Involution's Processer. Den udskilte Kreatin Mængde er dog hos Marsvin for stor til, at den kan stamme udelukkende fra Genitalorganerne, hvorfor Involutionen af andre Kreatin-holdige Organer ogsaa maa spille en Rolle.

Til det Spørgsmaal, der blev opstillet i Begyndelsen, maa da svares, at *Shaffer's* Teori er tilstrækkelig til at forklare de saakaldte fysiologiske Kreatinurier, saavidt disse er endogene.

LITTERATUR FORTEGNELSE

Monografier og Oversigts Artikler.

Andrew Hunter: Creatine and Creatinine. London. 1928.

Fernand Kayser: Créatine et créatinine. Chimie. Propriétés. Répartition dans le monde vivant. Rapports avec la biochimie du muscle et du nerf. Paris. 1934.

Fernand Kayser: Métabolismes des corps créatiniques. Variations au cours des états pathologiques. Paris. 1934.

William C. Rose: The metabolism of creatine and creatinine. Annual Review of Biochemistry. Vol. II. Pag. 187—206. 1933.

William C. Rose: The metabolism of creatine and creatinine. Annual Review of Biochemistry. Vol. IV. Pag. 243—262. 1935.

Henvisninger.

1. Abderhalden, E & Buadze, S: Untersuchungen über die Herkunft des Kreatins b. z. w. Kreatinins im tierischen Organismus. Z. f. exp. Med. 65: 1—26. 1929.
2. Abderhalden, E & Buadze, S: Fortgesetzte Studien über die Herkunft des Kreatins b. z. w. Kreatinins im tierischen Organismus, zugleich ein Beitrag zum Problem des Purinstoffwechsels. Z. f. exp. Med. 69: 561—576. 1930.
3. Achard, C, Lévy, J & Potop, I: Sur la créatinine ultrafiltrable. C. r. Soc. Biol. Paris 113: 658—660. 1933.
4. Amberg, S & Rowntree, L G: On the excretion of creatinine in the infant, with some notes regarding its occurrence in amniotic fluid. John Hopkins Bull. 21: 40—44. 1910.
5. Ando, R: Ricerche sulla natura del processo di trasformazione della creatina in creatinina nell' organismo. Arch. fisiol. 20: 225—235. 1922. Cit. Hunter.
6. Behre, J A & Benedict, S R: Studies in creatine and creatinine metabolism. IV. On the question of the occurrence of creatinine and creatine in blood. J. Biol. Chem. 52: 11—33. 1922.
7. Beker, J C: Die Verteilung des Kreatins im Säugetierkörper. Z. Physiol. Chem. 87: 21—37. 1913.
8. Benedict, F G: The influence of inanition on metabolism. Washington. 1907. Cit. Hunter.

9. Benedict, F G & Myers, V C: The determination of creatine and creatinine. *Am. J. Physiol.* 18: 397—405. 1907.
10. Benedict, S R & Osterberg, E: Studies in creatinine and creatine metabolism. III. On the origin of urinary creatine. *J. biol. Chem.* 18: 195—214. 1914.
11. Berglund, H: Nitrogen retention in chronic interstitial nephritis and its significance. *J. Am. Med. Ass.* 79: 1375—1380. 1922.
12. Beumer, H: Über die Kreatintoleranz des Säuglings. *Z. Kinderheilk.* 31: 236—246. 1922.
13. Bohn, H, Fridsam, A & Hahn, F: Zur Frage des wahren und falschen Kreatins und Kreatinins im Blut und Harn, *Zentralbl. f. inn. Med.* 56: 465—473. 1935.
14. Bohn, H & Hahn, F: Über das wahre und falsche Kreatin und Kreatinin des Blutes. Die Erniedrigung des Blutkreatinspiegels beim blassem Hochdruck. *Z. f. klin. Med.* 125: 458—474. 1933.
15. Brand, E, Harris, M M, Sandberg, M & Ringer, A I: Studies on the origin of creatine. *Am. J. Physiol.* 90: 296—297. 1929.
16. Brentano, C: Untersuchungen über die Entstehung der Kreatinurie. II. Die Beziehungen zwischen Kreatinurie und Muskelglykogen. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 155: 21—45. 1930.
17. Brentano, C: Weitere Untersuchungen über die Beziehungen der Kreatinurie zum Muskelglykogen. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 163: 156—174. 1931.
18. Brentano, C: Über die Beziehungen der Kreatinurie zum Muskelglykogen beim Menschen. *Z. f. klin. Med.* 120: 249—271. 1932.
19. Brentano, C: Beitrag zur Physiologie und Pathologie des Ketonkörperstoffwechsels. *Z. f. klin. Med.* 124: 237—292. 1933.
20. Brentano, C: Beziehungen zwischen Muskelstoffwechsel und Ketonkörperbildung. *D. M. W.*: 448—451. 1933.
21. Brentano, C: Die Glykogenbildung aus Traubenzucker während der Kreatinurie. *Z. f. d. ges. exp. Med.* 98: 677—691. 1936.
22. Bræstrup, P W: Om Virkningerne af Glykokol ved Dystrofia musculorum progressiva og andre Lidelser, med særligt Henblik paa Forløbet af Kreatinudskillelsen. *U. f. L.* 98: 339—346. 1936.
23. Buadze, S: Ein Beitrag zum Problem der hormonalen Beeinflussung des Kreatin-Kreatininstoffwechsels, unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Verhaltens von Gesamtstickstoff, Harnsäure und Allantoin. *Z. f. d. ges. exp. Med.* 90: 762—804. 1933.
24. Bürger, M & Machwitz, H: Ein Beitrag zur Frage der Kreatin- und Kreatininausscheidung bei Diabetikern. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 74: 222—243. 1913.
25. Cameron, A T & Gibson, A: Creatinuria in certain disease conditions *Canad. Med. Ass. J.* 12: 393—400. 1922.
26. Cameron, A T & Guthrie, J S: The rate of decomposition of creatine in acid and alkaline solutions. *Canad. J. Res.* 9: 360—372. 1933.
27. Cannan, R K & Shore, A: The creatine-creatinine equilibrium. The apparent dissociation constants of creatine and creatinine. *Biochem. J.* 22: 920—929. 1928.

28. Cathcart, E P: Über die Zusammensetzung des Hungerharns. *Biochem. Z.* 6: 109—148. 1907.
29. Cathcart, E P: The influence of carbohydrates and fats on protein metabolism. *J. Physiol.* 39: 311—330. 1909.
30. Cathcart, E P & Orr, J B: The influence of carbohydrate and fat on protein metabolism. *J. Physiol.* 48: 113—127. 1914.
31. Cathcart, E P & Taylor, M R: The influence of carbohydrate and fat on protein metabolism. II. The effect of phloridzin-glycosuria. *J. Physiol.* 41: 276—284. 1910.
32. Chanutin, A & Kinard, F: The relationship between muscle creatine and creatinin coefficient. *J. biol. Chem.* 99: 125—134. 1933.
33. Clark. *Proc. Roy. Soc. Edinb.* 29: 418—426. 1909. Cit. Cathcart & Taylor.
34. Closson, O E: The elimination of creatinine. *Am. J. Physiol.* 16: 252—267. 1906.
35. Cope, C L: The excretion of creatinine by the human kidney in health and in nephritis. *Quart. J. Med.* 24: 567—585. 1931.
36. Daniels, A L & Hejinian, L M: Growth of infants from the standpoint of physical measurements and nitrogen metabolism. II. Creatine. *Am. J. Dis. Child.* 38: 499—506. 1929.
37. Danielson, I S: On the presence of creatinin in blood. *J. biol. Chem.* 113: 181—195. 1936.
38. Denis, W: A note on the diurnal variations in creatine excretion. *J. biol. Chem.* 29: 447—451. 1917.
39. Denis, W: The influence of the protein intake on the excretion of creatin in man. *J. biol. Chem.* 30: 47—51. 1917.
40. Denis, W & Kramer, J G: The influence of protein intake on creatine excretion in children. *J. biol. Chem.* 30: 189—196. 1917.
41. Denis, W & Minot, A S: The production of creatinuria in normal adults. *J. biol. Chem.* 31: 561—566. 1917.
42. Denis, W & Minot, A S: Creatinuria and acidosis. *J. biol. Chem.* 37: 245—252. 1919.
43. Denis, W & Minot, A S: Methods for the quantitative determination of the non-protein nitrogenous constituents of milk. *J. biol. Chem.* 37: 353—363. 1919.
44. Diefendorff, A R & Benedict, F G: The analysis of urine in a starving woman. *Am. J. Physiol.* 18: 362—376. 1907.
45. Edgar, G & Shiver, H E: Equilibrium between creatine and creatinine in aqueous solutions. The effect of hydrogen ion. *J. Am. Chem. Soc.* 47: 1179—1188. 1925.
46. Feigl, J: Über das Vorkommen von Kreatinin und Kreatin im Blute bei Gesunden und Kranken. I. *Biochem. Z.* 81: 14—79. 1917.
47. Feigl, J: Über das Vorkommen von Kreatinin und Kreatin im Blute bei Gesunden und Kranken. II. *Biochem. Z.* 84: 264—280. 1917.
48. Ferro—Luzzi, G: Über das sogenannte »wahre Kreatinin« des Blutes. *Biochem. Z.* 275: 422—429. 1935.
49. Fiske, C H & Subbarow, Y: The nature of the »inorganic phosphorus« in voluntary muscle. *Science* 65: 401—403. 1927.

50. Folin, O: Beitrag zur Chemie des Kreatinins und Kreatins im Harne. *Z. physiol. Chem.* 41: 223—242. 1904.
51. Folin, O: Approximately complete analyses of thirty »normal« urines. *Am. J. Physiol.* 13: 45—65. 1905.
52. Folin, O: Laws governing the chemical composition of urine. *Am. J. Physiol.* 13: 66—115. 1905.
53. Folin, O: A theory of protein metabolism. *Am. J. Physiol.* 13: 117—138. 1905.
54. Folin, O: The chemistry and biochemistry of kreatin and kreatinin. *Festschrift til Hammarsteen*. Upsala. 1906.
55. Folin, O: On the determination of creatinine and creatine in urine. *J. biol. Chem.* 17: 469—473. 1914.
56. Folin, O: On the determination of creatinine and creatine in blood milk and tissues. *J. biol. Chem.* 17: 475—481. 1914.
57. Folin, O: Note on the necessity of checking up the quality of sodium tungstate used in the system of blood analysis. *J. biol. Chem.* 51: 419—420. 1922.
58. Folin, O: Bemerkungen zur Bestimmung von Kreatinin (und Kreatin) im Blut. *Z. physiol. Chem.* 228: 268—272. 1934.
59. Folin, O & Denis, W: On creatine in the urine of children. *J. biol. Chem.* 11: 253—256. 1912.
60. Folin, O & Denis, W: On the creatine and creatinine content of blood. *J. biol. Chem.* 17: 487—491. 1914.
61. Folin, O & Denis, W: Protein metabolism from the standpoint of tissue analysis. VII. An interpretation of creatine and creatinine in relation to animal metabolism. *J. biol. Chem.* 17: 493—502. 1914.
62. Folin, O & Denis, W: On starvation and obesity, with special reference to acidosis. *J. biol. Chem.* 21: 183—192. 1915.
63. Folin, O & Wu, H: A system of blood analysis. *J. biol. Chem.* 38: 81—110. 1919.
64. Foster, N B & Fisher, H L: Creatine and creatinine metabolism in dogs with Eck fistula. *J. biol. Chem.* 9: 359—362. 1911.
65. Fujita, A & Iwatake, D: Bestimmung des echten Blutzuckers ohne Hefe. *Biochem. Z.* 242: 43—60. 1931.
66. Gaebler, O H: The determination of creatine in blood. *Am. J. Physiol.* 90: 355. 1929.
67. Gaebler, O H: Further studies on blood creatinine. *J. biol. Chem.* 89: 451—466. 1930.
68. Gaebler, O H: Precipitation of apparent creatinine from serum ultrafiltrates. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 32: 771—773. 1935.
69. Gaebler, O H: Precipitation of apparent creatinine from ultrafiltrates of normal sera. *J. biol. Chem.* 114: XXXVII—XXXVIII. 1936.
70. Gaebler, O H & Keltch, A K: On the nature of blood creatinine. *J. biol. Chem.* 76: 337—359. 1928.
71. Gamble, J L & Goldschmidt, S: A study of creatinuria in infants. I. Relation of creatinuria to acidosis. The elimination of injected creatine and creatinine. *J. biol. Chem.* 40: 199—213. 1919.

72. II. Relation of protein intake to urinary creatine.
J. biol. Chem. 40: 215—225. 1919.
73. Gammeltoft, S A: Undersøgelser over Kvælstofomsætningen under Graviditeten. Disputats. København, 1912.
74. Gettler, A O: Factors involving the accuracy of creatinine determination in human blood. J. biol. Chem. 29: 47—56. 1917.
75. Gettler, A O & Baker, W: Chemical and physical analysis of blood in thirty normal cases. J. biol. Chem. 25: 211—222. 1916.
76. Gottlieb, R & Stangassinger, R: Über die Bildung und Zersetzung des Kreatins bei der Durchblutung überlebender Organe.
Z. physiol. Chem. 55: 322—337. 1908.
77. Gottlieb, R & Stangassinger, R: Über das Verhalten des Kreatins bei der Autolyse. Z. physiol. Chem. 52: 1—41. 1907.
78. Greenwald, I & McGuire, G: The estimation of creatinine and of creatine in the blood. J. biol. Chem. 34: 103—118. 1918.
79. Gross, E G & Steenbock, H: Creatinuria. II. Arginine and cystine as precursors of creatine. J. biol. Chem. 47: 33—43. 1921.
80. Hahn, A & Barkan, G: Über die gegenseitige Umwandlung von Kreatin und Kreatinin. I og II.
Z. f. Biol. 72: 25—36 og 305—313. 1920.
81. Hahn, A & Fasold, H: Ueber die gegenseitige Umwandlung von Kreatin und Kreatinin. Z. f. Biol. 83: 283—288. 1925.
82. Hahn, A & Meyer, G: Über die gegenseitige Umwandlung von Kreatin und Kreatinin. III. Die Bestimmung von Kreatinin und Kreatin im Blutserum. Z. f. Biol. 76: 247—256. 1922.
83. IV. Die Entstehung von Kreatinin im Organismus.
Z. f. Biol. 78: 91—118. 1923.
84. Hammett, F S: Variations in the composition of human milk during the first eleven days after parturition.
J. biol. Chem. 29: 381—390. 1917.
85. Hammett, F S: Creatine and creatinine in muscle extracts. III. Enzymes in muscle tissue which have creatine and creatinine as their substrates. J. biol. Chem. 53: 323—337. 1922.
86. Harding, V J & Gaebler, O H: The constancy of creatine—creatinine excretion in children on a high protein diet. J. biol. Chem. 54: 579—587. 1922.
87. Harding, V J & Gaebler, O H: The influence of the positive nitrogen balance upon creatinuria during Growth.
J. biol. Chem. 57: 25—45. 1923.
88. Harding, V J & Young, E G: Cystine as the precursor of creatine in the growing dog. J. biol. Chem. 41: XXXVI. 1920.
89. Hatai, S: Effect of partial starvation followed by a return to normal diet, on the growth of the body and central nervous system of albino rats. Am. J. Physiol. 18: 309—320. 1907.
90. Hayman, J M Jr., Johnston, S M & Bender, J A: On the presence of creatinine in blood. J. biol. Chem. 108: 675—691. 1935.
91. Heynemann, T: Zur Frage der Leberinsuffizienz und des Kreatinin-

- stoffwechsels während der Schwangerschaft und bei der Schwangerschaftstoxikosen. *Z. Geburtsh. u. Gyn.* 71: 110—162. 1912.
92. Hoagland, D & McBryde, C N: Effect of autolysis upon muscle creatin. *J. Agr. Research* 6: 535—547. 1916.
 93. Hodgson, P & Lewis, H: Physical development and the excretion of creatine and creatinine by woman. *Am. J. Physiol.* 87: 288—292. 1928.
 94. Holten, C & Rehberg, P B: Studies on the pathological function of the kidney in renal disease, especially Bright's disease. *Acta med. Scand.* 74: 479—518. 1931.
 95. Hoogenhuijze, C J C van: Kreatine als Aanwijzer van Zwangerschapsvergiftiging. *Nederlandsch Tijdschr. Geneesk.* 59: 1786—1793. 1915.
 96. Hoogenhuijze, C J C van & Doeschate, A ten: Recherches sur les échanges organiques chez les femmes enceintes. *Ann. Gynéc. et d'Obstetr. Deuxième série*, 8: 17—32 og 95—115. 1911.
 97. Hoogenhuijze, C J C van & Verploegh, H: Beobachtungen über die Kreatininausscheidung beim Menschen. *Z. physiol. Chem.* 46: 415—471. 1905.
 98. Hoogenhuijze, C J C van & Verploegh, H: Weitere Beobachtungen über die Kreatininausscheidung beim Menschen. *Z. physiol. Chem.* 57: 161—266. 1908.
 99. Howe, P E, Mattill, H A & Hawk, P B: Fasting studies. III. Nitrogen partition of two men through seven-day fasts following the prolonged ingestion of a low-protein diet. *J. Am. Chem. Soc.* 33: 568—698. 1911.
 100. IV. Distribution of nitrogen during a fast of one hundred and seventeen days. *J. biol. Chem.* 11: 103—127. 1912.
 101. Hunscher, H A, Hummell, F C, Erickson, B N, & Macy, I G: Metabolism of woman during the reproductive cycle. VI. A case study of the continuous nitrogen utilization of a multipara during pregnancy, parturition, puerperium and lactation. *J. Nutrition* 10: 579—597. 1935.
 102. Hunscher, H A, Donelson, E, Nims, B, Kenyon, F & Macy, I G: Metabolism of woman during reproductive cycle. V. Nitrogen utilization. *J. biol. Chem.* 99: 507—520. 1933.
 103. Hunter, A & Campbell, W R: The distribution of creatinine and creatine between the corpuscles and plasma of the blood. *J. biol. Chem.* 29: XVIII—XIX. 1917.
 104. Hunter, A & Campbell, W R: The probable accuracy, in whole blood and plasma, of colorimetric determinations of creatinine and creatine. *J. biol. Chem.* 32: 195—231. 1917.
 105. Hunter, A & Campbell, W R: The amount and the distribution of creatinine and creatine in normal human blood. *J. biol. Chem.* 33: 169—191. 1918.
 106. Jaffé, M: Über den Niederschlag welchen Pikrinsäure in normalen Harn erzeugt und über eine neue Reaction des Kreatinins. *Z. physiol. Chem.* 10: 391—400. 1886.

107. Kassell, B: Creatinine determination with the Pulfrich photometer.
J. biol. Chem. 100: LVIII—LIX. 1933.
108. Kayser, F: Variations de la créatininurie dans les hyperthermies
provoques. Bull. Soc. Chim. Biol. 16: 1498—1517. 1934.
109. Kepler, E J & Boothby, W M: Creatinuria in hyperthyroidism.
Am. J. Med. Sci. 182: 476—483. 1931.
110. Kessler & Albers, H: Zur Frage des Kreatin—Kreatininstoffwechsels
in normaler und pathologischer Gestationsperiode, unter beson-
derer Berücksichtigung der Serumwerte.
Arch. f. Gyn. 155: 353—362. 1934.
111. Kleinschmidt, H: Untersuchungen über den Kreatin- und Kreatinin-
stoffwechsel bei muskelgesunden und muskelkranken Kindern.
Monatschr. f. Kinderheilk. 64: 1—23. 1935.
112. Klercker, K O af: Beitrag zur Kenntnis des Kreatins und Kreatinins
im Stoffwechsel des Menschen. Biochem. Z. 3: 45—87. 1907.
113. Klercker, K O af: Über Ausscheidung von Kreatin und Kreatinin in
fieberhaften Erkrankungen. Z. klin. Med. 68: 22—52. 1909.
114. Krause, R A: The excretion of creatin in diabetes.
Quart. J. Exp. Physiol. 3: 289—296. 1910. Cit. Hunter.
115. Krause, R A: On the urine of woman.
Quart. J. Exp. Physiol. 4: 293—304. 1911. Cit. Hunter.
116. Krause, R A: On age and metabolism and on the significance of the
excretion of creatine.
Quart. J. Exp. Physiol. 7: 87—101. Cit. Gamble & Goldschmidt.
117. Krause, R A & Cramer, W: The occurrence of creatin in diabetic
urine. J. Physiol. 40. Proc. Physiol. Soc. LXI. 1910.
118. Krause, R A & Cramer, W: Sex and metabolism.
J. Physiol. 42. Proc. Physiol. Soc. XXXIV. 1911.
119. Laughlin, L & Blunt, K: Some observations on the creatinine excre-
tion of woman. J. biol. Chem. 58: 285—290. 1923.
120. Lauritzen, M: Forholdet mellem Kreatinuri og Acidose ved Sukker-
sygen. U. f. L. 81: 1595. 1919.
121. Lauritzen, M: Kreatinurie und Azidose bei Diabetes.
Z. f. klin. Med. 90. 1921.
122. Lefmann, G: Beiträge zum Kreatininstoffwechsel.
Z. f. physiol. Chem. 57: 476—514. 1908.
123. Lieb, H & Zacherl, M K: Untersuchungen über den Kreatin- und
Kreatininstoffwechsel. I. Zur Methodik der Kreatininbestim-
mung in Harn und Blut. Z. f. physiol. Chem. 223: 169—179. 1934.
124. II. Zur Methodik der Kreatininbestimmung.
Z. f. physiol. Chem. 232: 41—47. 1935.
125. Lieben, F & Lászlo, D: Über die Beziehungen des Kreatins zum
Eiweiss- und Kohlehydratstoffwechsel.
Biochem. Z. 176: 403—430. 1926.
126. Ligth A B & Warren, C R: Creatinuria among adolescent males.
J. biol. Chem. 104: 121—128. 1934.
127. Linneweh, W: Ueber das angebliche Vorkommen von Kreatin und

Kreatinin im Erdboden und in der Pflanze.

Z. f. Biol. 86: 345—350. 1927.

128. Linneweh, F: Kommt Kreatinin im normalen Blut vor?
Klin. W. 14: 293—294. 1935.
129. Linneweh, F & Linneweh, W: Über Fehlerquellen der colorimetrischen Kreatinbestimmung nach dem Folin'schen Prinzip.
Klin. W. 13: 589—591. 1934.
130. Linneweh, F & Linneweh, W: Über Fehlerquellen der colorimetrischen Kreatin(in) Bestimmung nach dem Folin'schen Prinzip.
II. Mitt. Klin. W. 13: 1581—1582. 1934.
131. London, E S & Boljarski, N: Zur Frage über den Anteil der Leber am Kreatininstoffwechsel. Z. f. physiol. Chem. 62: 465—467. 1909.
132. Macy, I G, Donelson, E, Long, M L, Graham, A, Sweeny, M E & Shaw, M: Nitrogen, calcium and phosphorus balances in late gestation under a specified dietary régime. A record of one case.
J. Am. Dietetic Ass. 6: 314—320. 1931.
133. Macy, I G & Hunscher, H A: An evaluation of maternal nitrogen and mineral needs during embryonic and infant development.
Am. J. Gyn. Obstr. 27: 878—888. 1934.
134. Maydell, R B: Vergleichende Untersuchungen über des Kreatinin im Blutserum und im Liquor cerebrospinalis.
Z. f. exp. Med. 91: 455—462. 1933.
135. McCollum, E V & Steenbock, H: On the creatine metabolism of the growing pig. J. biol. Chem. 13: 209—218. 1912.
136. Mellanby, E: Creatine and creatinine. J. Physiol. 36: 447—487. 1908.
137. Mellanby, E: The metabolism of lactating woman.
Proc. Roy. Soc. (Series B) 86: 88—109. 1913.
138. Mendel, L B & Rose, W C: Experimental studies on creatine and creatinine. I. The rôle of the carbohydrates in creatine-creatinine metabolism. J. biol. Chem. 10: 213—253. 1911.
139. II. Inanition and the creatine content of muscle.
J. biol. Chem. 10: 255—264. 1911.
140. Mohler, H & Almasy, F: Spektrophotometrische Untersuchung der Jaffé—Folin'sche Reaktion auf Kreatinin.
Z. anal. Chem. 94: 17—18. 1933.
141. Morris, L: Creatinine and creatine determinations. The occurrence of creatine. J. biol. Chem. 21: 201—208. 1915.
142. Morse, A: Creatine and creatinine excretion during the puerperium and their relation to the involution of the uterus.
J. Am. Med. Ass. 65: 1613—1615. 1915.
143. Murlin, J R: Protein metabolism in development. Am. J. Physiol. 23. Proc. Am. Physiol. Soc. XXXI—XXXII. 1908.
144. Munlin, J R: Some observations on the protein metabolism of normal pregnancy and of the normal puerperium.
Surg. Gyn. a. Obstetr. 16: 43—53. 1913.
145. Murlin, J R & Bailey, H C: Further observations on the protein metabolism of normal pregnancy. Arch. int. Med. 12: 288—314. 1913.

146. Myers, V C & Fine, M S: The creatine content of muscle under normal conditions. Its relation to urinary creatinine. *J. biol. Chem.* 14: 9—26. 1913.
147. Myers, V C & Fine, M S: The influence of starvation upon the creatine content of muscle. *J. biol. Chem.* 15: 283—304. 1913.
148. Myers, V C & Fine, M S: The influence of carbohydrate feeding upon the creatine content of muscle. *J. biol. Chem.* 15: 305—310. 1913.
149. Myers, V C & Fine, M S: The influence of the administration of creatine and creatinine on the creatine content of muscle. *J. biol. Chem.* 16: 169—186. 1913.
150. Myers, V C & Fine, M S: The metabolism of creatin and creatinin. VIII. The presence of creatinin in muscle. *J. biol. Chem.* 21: 383—387. 1915.
151. Myers, V C & Fine, M S: The metabolism of creatine and creatinine. X. The relationship between creatine and creatinine in autolyzing tissue. *J. biol. Chem.* 21: 583—599. 1915.
152. Nørby, G: Om Amylasen i Blod og Urin. Disputats. København. 1935.
153. Osterberg, E & Wolf, C G L: Protein metabolism in the dog. II. The influence of low caloric values of nitrogen on metabolism. *J. biol. Chem.* 4: XXIII. 1908.
154. Paffrath, H & Ohm, W: Zur Frage der Kreatinurie des Frühgeborenen. *Z. Kinderheilk.* 54: 377—379. 1933.
155. Palladin, A: Über die Kreatinin und Kreatinausscheidung beim Hammel unter normalen Bedingungen und im Hunger. *Arch. f. d. ges. Physiol.* 203: 93—99. 1924.
156. Palladin, A: Beiträge zur Frage nach dem Zusammenhang von Kreatin- und Kohlehydratstoffwechsel. *Biochem. Z.* 161: 139—156. 1925.
157. Palladin, A & Riskalchuk, A: *Publ. Bur. Zoötechny. Agr. Min. Russ.* 14. 1916. Cit. Palladin & Ssawron.
158. Palladin, A, Sayanskaya, E & Riskalchuk, A: *Trav. Soc. Imp. Naturalistes Petrograd.* 47: 160. 1916. Cit. Palladin & Ssawron.
159. Palladin, A & Ssawron, E: Beitrag zur Frage der kindlichen Kreatinurie und ihrer Abhängigkeit von der Schilddrüse. *Biochem. Z.* 191: 1—12. 1927.
160. Palladin, A & Tichwinskaja, W: Zur Frage der Wirkung des Adrenalins auf die Stickstoff-, Kreatinin- und Kreatinausscheidung. *Arch. f. d. ges. Physiol.* 210: 436—441. 1925.
161. Pariset, G: La formation synthétique des corps créatiniques aux dépens des protéines tissulaires. *Bull. Soc. Chim. Biol. Paris.* 16: 291—304. 1934.
162. Paton, D Noël: Creatin excretion in the bird and its significance. *J. Physiol.* 39: 485—504. 1910.
163. Paton, D Noël & Mackie, W C: The liver in relation to creatine metabolism in the bird. *J. Physiol.* 45: 115—118. 1912.
164. Pinkussen, L: *Mikromethodik IV.* Leipzig, 1928. Cit. Bohn & Hahn.

165. Querol, F & Reuter, A: Über Beziehungen zwischen Kreatinurie und Milchsäureanstieg im Blut nach Adrenalin beim Kaninchen.
Z. f. d. ges. exp. Med. 92: 598—602. 1934.
166. Rehberg, P B: Studies on kidney function. I og II.
Biochem. J. 20: 448—460 og 461—482. 1926.
167. Rona, P: Praktikum der physiologischen Chemie. II. Berlin, 1929.
168. Rose, M S: Creatinuria in women. J. biol. Chem. 32: 1—6. 1917.
169. Rose, W C: Experimental studies on creatine and creatinine.
III. Excretion of creatine in infancy and childhood.
J. biol. Chem. 10: 265—270. 1911.
170. IV. The estimation of creatine in the presence of sugar.
J. biol. Chem. 12: 73—80. 1912.
171. V. Protein feeding and creatine elimination in pancreatic diabetes.
J. biol. Chem. 26: 331—338. 1916.
172. Rose, W C & Dimmitt, F W & Bartlett, H L: Experimental studies on creatine and creatinine. VIII. The alleged exogenous origin of urinary creatine in the protein of the diet.
J. biol. Chem. 34: 601—612. 1918.
173. Saiki, T: A chemical study of nonstriated mammalian muscle.
J. biol. Chem. 4: 133—136. 1908. Cit. Hunter.
174. Sasaki, T: Über eine Farbenreaktion von Glycinanhydrid und der Dipeptidanhydride, welche eine Glycytkomponente in sich schliessen. Biochem. Z. 114: 63—66. 1921.
175. Scaffidi, V: Sur l'échange de la créatine et de la créatinine en conditions normales et à la suite de la suppression de la circulation hépatique. Arch. Ital. Biol. 61: 153—168. 1914.
176. Scaffidi, V: Sur la présence de créatinine dans les muscles et sur le mode de se comporter de la créatine durant la fatigue.
Arch. Ital. Biol. 61: 168—176. 1914.
177. Scaffidi, V: Ricerche sul comportamento della creatina, durante la circolazione artificiale attraverso il fegato sopravvivate.
Arch. Fisiol. 17: 147—157. 1919. Cit. Hunter.
178. Scheunert, A & Pelchrzim, H von: Über den Gehalt des Blutes verschiedener Tierarten an Zucker, Rest-N, Harnstoff-N, Kreatinin-körpern und Harnsäure nach den Folin'schen Methoden.
Biochem. Z. 139: 17—29. 1923.
179. Schiff, E & Bálint, A: Über Kreatin- und Kreatininausscheidung beim Säugling. Arch. f. Kinderheilk. 69: 439—450. 1921.
180. Schrire, I & Zwarenstein, H: Urinary creatinin after castration.
Biochem. J. 26: 118—121. 1932.
181. The effect of injections of saline suspensions of testes and testicular extracts on urinary creatinine after castration.
Biochem. J. 26: 1886—1889. 1932.
182. III. (a) The effect of injections of anterior pituitary extracts on urinary creatinine in normal and castrated rabbits.
(b) The tolerance of normal and castrated animals to injected creatine. Biochem. J. 27: 1337—1341. 1933.
183. IV. The effect of ovariectomy and of injections of gonadal and an-

- terior pituitary extracts on urinary creatinine in female rabbits.
Biochem. J. 28: 356—359. 1934.
184. Schrire, I & Zwarenstein, H: Endocrine factors in the causation of the creatinuria of pregnancy. *Nature*. 133: 27. 1934.
 185. Scott, E L & Spohn, A: A study of the total and preformed creatinine in various muscles of the cat.
Am. J. Physiol. 42: 600—601. 1916.
 186. Schultze, K W: Über Schwangerschafts und Wochenbettskreatinurie.
Z. Geburtsh. 103: 67—74. 1932.
 187. Sedgwick, J P: Creatinin and creatin metabolism in children.
J. Am. Med. Ass. 55: 1178—1180. 1910.
 188. Shaffer, P A: Protein metabolism in exophthalmic goitre.
J. biol. Chem. 3: XIII. 1907.
 189. Shaffer, P A: Diminished muscular activity and protein metabolism.
Am. J. Physiol. 22: 445—455. 1908.
 190. Shaffer, P A: The excretion of kreatinin and kreatin in health and disease. *Am. J. Physiol.* 23: 1—22. 1908.
 191. Shaffer, P A: Observations on creatine and creatinine.
J. biol. Chem. 18: 525—540. 1914.
 192. Shaffer, P A & Coleman, W: Protein metabolism in typhoid fever.
Arch. int. Med. 4: 538—600. 1909.
 193. Simpson, G E: Diurnal variations in the rate of excretion for two-hour intervals: some associated factors.
J. biol. Chem. 59: 107—122. 1924.
 194. Spriggs, E I: On the excretion of creatine and uric acid in some diseases involving the muscles.
Quart. J. Med. 1: 63—87. 1907. Cit. Shaffer (190).
 195. Stangassinger, R: Über das Verhalten des Kreatins bei der Autolyse.
Z. physiol. Chem. 55: 295—321. 1908.
 196. Stearns, G & Lewis, H B: Diet and sex as factors in the creatinuria of man. *Am. J. Physiol.* 56: 60—71. 1921.
 197. Steenbock, H & Gross, E G: Creatinuria. I. Exogenous origin of urinary creatine. *J. biol. Chem.* 36: 265—289. 1918.
 198. Stelzer, S: Über angebliche Fehlerquellen der colorimetrischen Kreatinbestimmung im Harn nach Folin. *Klin. W.* 13: 1580—1581. 1934.
 199. Talbot, F & Gamble, J L: The metabolism of the infant.
Am. J. Dis. Child. 12: 333—344. 1916. Cit. Gamble & Goldschmidt.
 200. Taylor, A E: The sources of error in the Folin method for the estimation of creatinine. *J. biol. Chem.* 9: 19—20. 1911.
 201. Taylor, M R: Creatine and creatinine excretion in diabetes mellitus.
Biochem. J. 5: 362—377. 1911.
 202. Terroine, E F & Champagne, M: La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. IV. Influence de la prédominance des générateurs d'acides sur la dépense azotée endogène spécifique.
Bull. Soc. Chim. Biol. 15: 235—262. 1933.
 203. Terroine, E F & Danmanville, P: Contribution à la connaissance de

- la Physiologie de la créatinine et de la créatine. III. L'excrétion de la créatinine dans le métabolisme exogène de l'azoté en fonction de la valeur biologique des matières protéiques. Bull. Soc. Chim. Biol. 14: 68—84. 1932.
204. Terroine, E F & Garot, L: L'excrétion de la créatinine et la grandeur de la dépense énergétique des homéothermes. Arch. Intern. Physiol. 27: 69—85. 1926.
 205. Terroine, E F, Giaja, A & Bayle, L: Formation de la créatine et des corps puriques au cours de la dégradation des matières protéiques exogènes. Bull. Soc. Chim. Biol. 14: 900—915. 1932.
 206. Theiss, H: Bestehen Beziehungen der Kreatinverwertung zur Ovarialfunktion? Arch. f. Gyn. 158: 164—172. 1934.
 207. Thomas, K, Milhorat, A T & Techner, F: Untersuchungen über die Herkunft des Kreatins. Ein Beitrag zur Behandlung progressiver Muskelatrophien mit Glykokoll. Z. physiol. Chem. 205: 93—98. 1932.
 208. Thompson, W H: Creatine and creatinine in the urine of the bird. J. Physiol. 50: Proc. Physiol. Soc. XXII. 1916.
 209. Thompson, W H: The formation of créatine. Effects on the excretion of creatine in the bird produced by paraformaldehyde and hexametylentetramine given separately and combined with arginine carbonate and other substances. Biochem. J. 11: 307—318. 1917.
 210. Thompson, W H, Wallace, T A & Clotworthy, H R S: Observations on the use of the Folin method for the estimation of creatine and creatinine. Biochem. J. 7: 445—465. 1913.
 211. Towles, C & Voegtlin, C: Creatine and creatinine metabolism in dogs during fasting, with special reference to the function of the liver. J. biol. Chem. 10: 479—497. 1912.
 212. Tsuji, K: The output of creatine in glycosuria. Biochem. J. 9: 449—455. 1915. Cit. Hunter.
 213. Umber: Ernährung und Stoffwechsel. 2. Auflage. 1914. Cit. Lauritzen.
 214. Underhill, F P: Studies in creatine metabolism. I. Possible interrelation between acidosis and creatine elimination. J. biol. Chem. 27: 127—139. 1916.
 215. II. The influence of alkali upon creatine elimination during inanition. J. Biol. Chem. 27: 141—146. 1916.
 216. Underhill, F P & Baumann, E J: Studies in creatine metabolism. III. The influence of alkali upon the creatinuria of phlorhizin glycosuria. J. biol. Chem. 27: 147—150. 1916.
 217. IV. The relationship of creatinuria to carbohydrate metabolism and acidosis. J. biol. Chem. 27: 151—160. 1916.
 218. Underhill, F P & Kleiner, I S: The influence of hydrazine upon intermediary metabolism in the dog. J. biol. Chem. 4: 165—178. 1908.
 219. Underhill, F P & Rand, R F: The peculiarities of nitrogenous metabolism in pernicious vomiting of pregnancy. Arch. Int. Med. 5: 61—91. 1910.

220. Urano, F: Über die Bindungsweise des Kreatins im Muskel.
Beitr. chem. Physiol. Path. 9: 104—115. 1906. Cit. Hunter.
 221. Wakulenko, J: Über die Kreatinin- und Kreatinausscheidung durch den Harn bei Wöchnerinnen. Arch. f. Gyn. 98: 474—492. 1912.
 222. Wang, C C & Kaucher, M: Metabolism of undernourished children. VIII. The effect of high and low protein diets on the excretion of creatine, creatinine and ammonia.
Am. J. Dis. Child. 38: 468—475. 1929.
 223. Wilson, D W & Plass, E D: Creatine and creatinine in whole blood and plasma. J. biol. Chem. 29: 413—423. 1917.
 224. Wolf, C G L: Creatine and creatinine metabolism.
J. biol. Chem. 10: 473—478. 1912.
 225. Wolf, C G L & Osterberg, E: Protein metabolism in phlorhizin diabetes. Am. J. Physiol. 28: 71—80. 1911.
 226. Wolf, C G L & Osterberg, E: Eiweisstoffwechsel beim Hunde. II. Stickstoff- und Schwefelstoffwechsel während des Hungers und bei Unterernährung mit Eiweiss, Kohlehydraten und Fetten.
Biochem. Z. 35: 329—362. 1912.
 227. Wolff, W: Zur Bewertung der exogenen Kreatinurie nach intravenöser Kreatinbelastung. Z. klin. Med. 124: 370—378. 1933.
 228. Wu, H: Separate analyses of the corpuscles and the plasma.
J. biol. Chem. 51: 21—31. 1922.
 229. Zacherl, M K & Lieb, H: Untersuchungen über den Kreatin- und Kreatinstoffwechsel. II. Über das Kreatinin und Kreatin des Blutes. Z. physiol. Chem. 226: 130—138. 1934.
-

